

براساس منابع اعلام شده از سوی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی



همراه با سؤالات علوم پایه پزشکی سال های ۹۴-۹۰

پاتولوژی عمومی رابینز

گردآورنده ویراست فعلی:

محمدرضا رهنما

دانشجوی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

گردآورندگان ویراست پیشین:

دکتر رزمین اصلانی مناره‌بازاری

دکتر رضا جعفریان کرمان

دکتر حسین دانش

مدیر گروه تدوین:

دکتر سید محمد پیری

رتبه اول آزمون جامع علوم پایه پزشکی شهریور ۱۳۹۳

دارنده مدال طلای المپیاد دانشجویی پزشکی

سرشناسه : رهنما، محمدرضا، گردآورنده
عنوان و نام پدیدآور : پاتولوژی رایبیز (همراه سوالات علوم پایه پزشکی ۹۰ - ۹۴) /
گردآورنده محمدرضا رهنما؛ مدیر تدوین سیدمحمد پیری،
مشخصات نشر : تهران: تیمورزاده، ۱۳۹۹.
مشخصات ظاهری : ۱۶۰ص: جدول، نمودار.
شابک : ۹۷۸-۶۰۰-۲۳۸-۲۴۰-۵
وضعیت فهرست نویسی: فیبا
یادداشت: کتاب حاضر از سری کتب GBS است.
یادداشت: کتاب حاضر بر اساس کتاب ۱۹th. ed, Robbins basic pathology است.
عنوان روی جلد: پاتولوژی عمومی رایبیز: همراه با سوالات علوم پایه پزشکی سال های ۹۴ - ۹۰.
عنوان روی جلد : پاتولوژی عمومی رایبیز: همراه با سوالات علوم پایه پزشکی سال های ۹۴ - ۹۰.
موضوع : آسیب شناسی
موضوع : Pathology
موضوع : آسیب شناسی -- آزمون ها و تمرین ها
موضوع : Pathology -- Examinations, questions, etc
موضوع : پزشکی -- علوم پایه -- آزمون ها و تمرین ها
موضوع : Medical sciences -- Examinations, questions, etc.
شناسه افزوده : پیری، سیدمحمد
شناسه افزوده : رایبیز، استیسی لئونارد، ۱۹۱۵ م. - اصول پاتولوژی عمومی
رده بندی کنگره : ۱۳۹۵ ۲۷/۹ RB1۱۱
رده بندی دیویی : ۶۱۶/۰۷
شماره کتابشناسی ملی : ۴۴۲۳۱۵

نام کتاب: GBS پاتولوژی عمومی رایبیز
همراه با سوالات علوم پایه پزشکی سال های ۹۴-۹۰
گردآورنده: محمدرضا رهنما
مدیر گروه تدوین: دکتر سیدمحمد پیری
ناشر: انتشارات تیمورزاده
مدیر تولید فرهنگی: نجمه حسین زاده
مدیر تولید فنی و چاپی: مهدی شاه محمدی
طراح جلد: واحد طراحی انتشارات تیمورزاده
کتاب آر: زهرا طاهری- خسرو محمودزاده
تعداد ۱۲۸۰ جلد از چاپ پیشین این کتاب در حادثه آتش سوزی ۱۳۹۸/۸/۷ اتبار انتشارات تیمورزاده طعمه حریق شد.
نوبت چاپ: دوم- ۱۳۹۹
شمارگان: ۵۵ نسخه
شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۲۳۸-۲۴۰-۵
بهاء: ۴۴ هزار تومان

بازتولید سی و هشتمین کتاب سوخته
در آتش سوزی ۱۳۹۸/۸/۷
اتبار انتشارات تیمورزاده



تنها کتابفروشی و نمایشگاه دائمی انتشارات تیمورزاده:
بلوار کشاورز - ابتدای خیابان ۱۶ آذر - شماره ۶۸
تلفن: ۸۳ ۳ ۸۳ - ۰۲۱ - دورنگار: ۱۲ ۱۱ ۹۷ ۸۸
www.Teimourzadehmarket.com
www.Teimourzadeh.com
e-mail: info@teimourzadeh.com
[@teimourzadehpub](https://www.instagram.com/teimourzadehpub)
[@teimourzadehbookstore](https://www.instagram.com/teimourzadehbookstore)

این کتاب مشمول قانون حمایت از مؤلفان، مصنفان و هنرمندان مصوب ۱۳۴۸/۱۱/۱۱ و قانون ترجمه و تکثیر کتابها، نشریات و آثار صوتی مصوب ۱۳۵۰/۱۰/۶ است. بازنویسی، خلاصه برداری یا برداشت بخشی از متن، شکل ها و جدول های کتاب و انتشار آن در قالب کتاب های ترجمه، تالیف، خلاصه، آزمون یا نرم افزار و نیز تکثیر و تولید دوباره آن به هر شکل و شیوه از جمله چاپی، کپی، صوتی، تصویری، الکترونیکی و... کلاً ممنوع بوده و موجب پیگرد قانونی خواهد شد.

تقدیم به

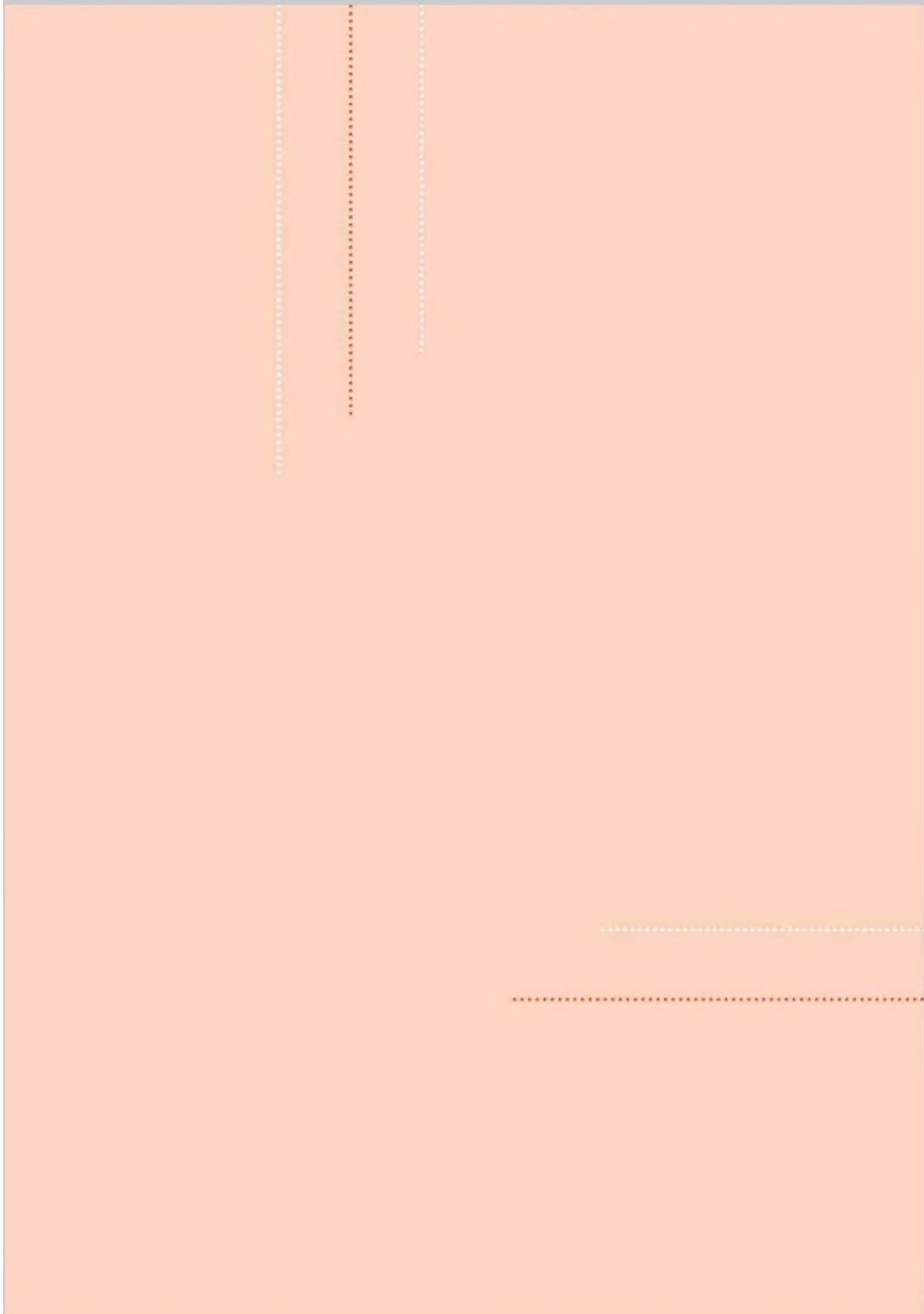
فتح قلعہ خیبر

حیدر کرار

و مونس ہمیشگی اش بنت رسول اللہ ﷺ

حضرت فاطمہ الزہراؑ





مقدمه

به نام مهربان‌ترین مهربانان

کتابی که در دست شما عزیزان است حاصل تلاش گروهی است که امید دارد که با این اثر بتواند در پیشرفت علمی شما عزیزان، گامی مفید بردارد. این کتاب نگاه خلاصه‌ای بر کتاب پاتولوژی عمومی را بیان دارد که با رعایت دو اصل تلخیص و جامع‌گرایی، نگاشته شده و منبع مفید و مؤثری برای امتحانات دانشگاهی و آزمون جامع علوم پایه است. همچنین در انتهای کتاب، مجموعه سؤالات آزمون‌های علوم پایه‌ی سال‌های ۹۴-۹۰ گنجانده شده است که آزمایش خوبی برای میزان یادگیری شما دانشجویان عزیز می‌تواند باشد. در آخر از کاستی‌ها و ضعف‌های موجود که گریزناپذیر است پوزش می‌طلبیم.

محمدرضا رهنما

فهرست

فصل اول: تطابق سلولی، آسیب سلولی

و مرگ سلول

۲۳.....	پیامدهای التهاب حاد	۳.....	آشنایی با پاتولوژی
۲۳.....	الگوهای مورفولوژیک التهاب حاد	۳.....	خلاصه‌ای از پاسخ سلولی به استرس‌ها و تحرکات مضر
۲۴.....	التهاب مزمن	۳.....	
۲۵.....	اثرات سیستمیک التهاب	۴.....	پاسخ‌های سلولی به صورت رشد و تمایز
۲۶.....	پرسش‌های فصل ۲	۵.....	خلاصه‌ای از آسیب سلولی و مرگ سلول
	فصل سوم: ترمیم سلولی و فیبروز	۶.....	دلایل ایجاد آسیب سلولی
۲۹.....	کنترل تکثیر طبیعی سلول‌ها و رشد بافتی	۶.....	مکانیسم آسیب سلولی
۳۱.....	مکانیسم‌های پیام‌رسانی در رشد سلولی	۷.....	آسیب سلولی قابل برگشت
۳۱.....	مکانیسم بازسازی بافتی	۷.....	و غیرقابل برگشت
۳۱.....	ماتریکس خارج سلولی	۷.....	مورفولوژی آسیب سلولی و نکروز
۳۲.....	ترمیم، زخم و فیبروز	۹.....	مثال‌هایی از آسیب سلولی و نکروز
۳۳.....	ترمیم زخم پوستی	۹.....	آپوپتوز
۳۴.....	پرسش‌های فصل ۳	۱۱.....	تجمعات داخل سلولی
	فصل چهارم: اختلالات همودینامیک	۱۳.....	پیرشدن سلولی
۳۵.....	خیز		
۳۶.....	پرخونی و احتقان		
۳۷.....	خونریزی		
۳۷.....	هموستاز و ترومبوز		
۴۳.....	آمبولی		

فصل دوم: التهاب حاد و مزمن

۱۷.....	مشخصات اصلی التهاب
۱۷.....	التهاب حاد
۲۰.....	میانجی‌های شیمیایی التهاب

فهرست

فصل هفتم: بیماری‌های ژنتیکی و بیماری‌های کودکان

اختلالات مندلی.....	۱۰۰
اختلالاتی که توارث چند عاملی دارند.....	۱۰۵
اختلالات سیتوزنتیک.....	۱۰۶
اختلالات تک ژنی با طرح‌های آتیبیک توارث.....	۱۰۸
عقوت‌های حول و حوش تولد.....	۱۱۱
سندرم زجر تنفسی نوزادان.....	۱۱۱
پیش رسی و کندی رشد درون رحم.....	۱۱۱
انتروکولیت نکروز دهنده.....	۱۱۲
سندرم مرگ ناگهانی شیرخوار.....	۱۱۲
هیدروپس جنینی.....	۱۱۲
فیبروز کیستیک.....	۱۱۳
تومورهای دوران کودکی.....	۱۱۴
تشخیص بیماری‌های ژنتیکی.....	۱۱۶
پرسش‌های فصل ۷.....	۱۱۸

فصل هشتم: پاتولوژی بیماری‌های محیطی

آلودگی محیط زیست.....	۱۲۱
آلودگی هوای آزاد.....	۱۲۱
آلاینده‌های فلزی.....	۱۲۲
پنوموکونیوز کارگران زغال سنگ.....	۱۲۳
دود توتون.....	۱۲۴
آسیب به وسیله عوامل شیمیایی.....	۱۲۵
سرب.....	۱۲۶

انفارکتوس.....	۴۴
شوک.....	۴۵
پرسش‌های فصل ۴.....	۴۷

فصل پنجم: اختلالات دستگاه ایمنی

سلول‌های دستگاه ایمنی.....	۴۹
مولکول‌های سازگاری بافتی.....	۵۲
سیتوکین‌ها.....	۵۳
مکانیسم‌های ایمنی آزار بافتی (واکنش‌های ازدیاد حساسیت).....	۵۴
بیماری‌های خود ایمنی.....	۵۹
بیماری IgG۴.....	۶۴
بیماری‌های کمبود ایمنی.....	۶۴
آمیلوئیدوز.....	۶۹
پرسش‌های فصل ۵.....	۷۱

فصل ششم: نئوپلازی

تعاریف.....	۷۵
نام گذاری.....	۷۵
ویژگی‌های نئوپلاسم‌های خوش خیم و بدخیم.....	۷۷
اپیدمیولوژی.....	۷۹
اساس مولکولی سرطان.....	۸۰
علامت‌های اصلی سرطان.....	۸۱
پرسش‌های فصل ۶.....	۹۴
ایمنی تومور.....	۸۹

فهرست

۱۴۳.....	گسترش میکروب‌ها در بدن.....	۱۲۹.....	آسیب حرارتی.....
۱۴۴.....	سازوکار صدمات ویروسی.....	۱۳۳.....	کمبود ویتامین‌ها.....
۱۴۴.....	سازوکار صدمات باکتریال.....	۱۱۶.....	پرسش‌های فصل ۸.....
۱۴۵.....	گریز از ایمنی به وسیله میکروب‌ها.....		فصل نهم: بیماری‌های عفونی
۱۴۵.....	طیف پاسخ‌های التهابی به عفونت.....	۱۳۹.....	انواع عوامل عفونی.....
۱۴۶.....	عفونت در میزبان دچار نقص سیستم ایمنی.....		موانع میزبان در برابر عفونت و چگونگی شکستن سدها
۱۴۷.....	پرسش‌های فصل ۹.....	۱۴۱.....	

فصل ۱

تطابق سلولی، آسیب سلولی و مرگ سلول

خلاصه‌ای از پاسخ سلولی به استرس‌ها و تحریکات مضر

يك سلول طبیعی در محدوده باریکی از عملکرد و ساختمان قرار دارد که به وسیله ژن‌های دخیل در متابولیسم آن تعیین می‌شود. تمایز، ویژگی و فشارهای حاصل از سلول‌های مجاور و نیز وجود سوبسترای لازم برای انجام اعمال متابولیکی در تعیین این محدودیت نقش ایفا می‌کنند. به نگره داشتن يك حالت پایدار به وسیله سلول هوموستاز^۱ گفته می‌شود. تطابق‌های سلولی شامل هیپرپلازی (افزایش تعداد سلول) هیپرتروفی (افزایش اندازه سلول‌ها) و آتروفی (کوچک شدن سلول) است که همگی در نگره‌داری حالت پایدار دخیل هستند. آسیب سلولی به دو نوع قابل برگشت و غیر قابل برگشت تقسیم می‌شود.

1 - Homeostasis

آشنایی با پاتولوژی

فرایند بیماری به ۴ جنبه مختلف تقسیم می‌شود که عبارتند از:

۱- اتیولوژی یا علت

شناخت علت بیماری ستون اصلی تشخیص است و برای شناخت بیماری یا درمان يك عنصر اساسی است. مربوط به «چرایی» يك بیماری است (why).

۲- پاتوژنز

پاتوژنز همان توالی اتفاقاتی است که در يك سلول یا بافت در پاسخ به علت بیماری اتفاق می‌افتد. مربوط به «چگونگی» يك بیماری است (How).

۳- تغییرات مورفولوژیک

همان تغییرات ساختاری هستند که یا مشخص کننده بیماری هستند و یا برای شناخت علت به کار می‌رود.

۴- تغییرات کارکردی و تظاهرات بالینی

این مورد مشخص کننده تظاهرات بالینی، فرایند بیماری و پیش‌آگهی آن است.

GBS پاتولوژی

• **هورمونی:** تکثیر بافت اپی تلیوم غده‌ای بافت پستان در جنس مؤنث در دوران بلوغ و حاملگی.

• **جبرانی:** تکثیر بافت کبدی پیوند زده شده و یا برداشته شده و رسیدن آن بافت به اندازه طبیعی با عملکرد طبیعی.

هیپرپلازی پاتولوژیک

این حالت از هیپرپلازی به علت افزایش بیش از اندازه هورمون‌های تحریکی و یا فاکتورهای رشد اتفاق می‌افتد. هیپرپلازی پاتولوژیک می‌تواند زمینه را برای ایجاد سرطان به وجود آورد. برای مثال:

• افزایش غیرطبیعی هورمون‌های تحریکی
← برهم خوردن توازن استروژن و پروژسترون
هیپرپلازی ← آندومتر.

• افزایش غیرطبیعی فاکتورهای رشد: عفونت در جریان پاپیلوما ویروس و ایجاد زگیل.

هیپرتروفی

هیپرتروفی به افزایش اندازه سلول‌ها که باعث افزایش سایز ارگان می‌شود، می‌گویند. پس ارگان دچار هیپرتروفی دارای سلول‌های جدید نیست بلکه فقط سلول‌ها افزایش حجم یافته‌اند. هیپرتروفی نیز می‌تواند فیزیولوژیک یا پاتولوژیک باشد.

هیپرتروفی و هیپرپلازی همیشه همراه هم هستند ولی نسبت آنها متفاوت است. در قدیم تصور می‌شد که سلول‌های میوکارد تقسیم نمی‌شوند ولی اکنون ثابت شده که همراه با هیپرتروفی در سلول‌های قلب هیپرپلازی هم رخ می‌دهد ولی نسبت آن بسیار اندک است.

نکته

- در بدنسازی و پرورش اندام فقط هیپرتروفی عضلات اسکلتی داریم.

مرگ سلولی نتیجه نهایی آسیب سلولی است که در ایجاد بیماری نقش اساسی دارد.

مرگ سلولی به دو نوع نکروز و آپوپتوز تقسیم می‌شود. نکروز به دلیل وجود یک استرس غیرطبیعی مثل ایسکمی و آسیب شیمیایی به وجود می‌آید و همیشه پاتولوژیک محسوب می‌شود. آپوپتوز مرگ سلولی به وسیله یک برنامه کنترل شده داخلی است و می‌توان آن را نوعی خودکشی محسوب کرد.

بعضی سلول‌ها ممکن است در مقابل آسیب‌های محیطی دچار موارد بالا نشوند بلکه ممکن است در آنها تغییرات سبب سلول‌ها به وجود آید، مانند: تجمع برخی مواد از قبیل پروتئین، لیپید و یا کربوهیدرات و در بعضی مواقع نیز ممکن است کلسیفیکاسیون پاتولوژیک رخ دهد.

پاسخ‌های سلولی به صورت رشد و تمایز

هیپرپلازی

هیپرپلازی افزایش تعداد سلول‌های یک ارگان یا بافت است که معمولاً باعث افزایش اندازه آن می‌شود. هیپرپلازی ممکن است فیزیولوژیک یا پاتولوژیک باشد.

هیپرپلازی فیزیولوژیک

هیپرپلازی فیزیولوژیک می‌تواند به دو دسته هورمونی و جبرانی تقسیم شود که اولی بیشتر در زمان‌هایی به کار می‌آید که افزایش عملکرد مطلوب است ولی مورد دوم زمانی مفید است که نیاز به افزایش بافت یا بهبودی پس از برداشته شدن قسمتی از بافت را داریم. افزایش سلول‌ها با دو مکانیسم اتفاق می‌افتد که یکی تکثیر سلول‌های باقی‌مانده است و دیگری تمایز سلول‌های بنیادین به بافت مورد نظر که در زمان هیپرپلازی هردوی این مکانیسم‌ها با هم فعالیت می‌کنند. برای مثال:

فصل ۱

تطابق سلولی، آسیب سلولی و مرگ سلول

آتروفی

کوچک شدن سایز سلول با از دست دادن ماده سلولی آتروفی نامیده می شود. دلایل زیادی برای آتروفی وجود دارند که شایع ترین آنها عبارتند از: ۱- کاهش کارکرد (آتروفی به علت عدم استفاده از ارگان) به طور مثال زمانی که از یک عضله برای مدت طولانی استفاده نمی شود. ۲- از دست دادن عصب گیر ۳- کاهش خون رسانی ۴- کاهش مواد غذایی مثلاً در کاشکسی (ضعف و سوء هاضمه) که بعد از ماراسموس به وجود می آید ۵- از دست دادن تحریک هورمونی ۶- پیری ۷- فشار که ممکن است به خاطر یک توده سرطانی در مجاورت ارگان به وجود آید.

باید توجه داشت که سلولی که دچار آتروفی شده است هنوز زنده است ولی کارکرد آن کم شده است.

نکته

- در آتروفی هم کاهش ساخته شدن پروتئین داریم و هم افزایش تخریب پروتئین در سلول.
- مسیر اصلی تخریب پروتئین در سلول مسیر یوبی کوئیتین - پروتئازوم.

متاپلازی

متاپلازی یک تغییر قابل برگشت است که در آن یک سلول بالغ به وسیله یک سلول بالغ از نوع دیگر جایگزین می شود.

باید توجه داشت که در متاپلازی خود سلول ها تغییر ساختار نمی دهند تا به سلول دیگری تبدیل شوند بلکه این سلول های بنیادین هستند که با تغییر در برنامه ریزیشان باعث به وجود آمدن سلول هایی با ساختار متفاوت می شوند. هدف اصلی از این تغییر افزایش مقاومت در برابر استرس وارده است.

برای مثال:

• تبدیل بافت استوانه ای تنفسی مژدار به بافت سنگفرشی مطبق در مصرف طولانی مدت سیگار و کمبود ویتامین A.

• تبدیل بافت سنگفرشی مطبق مری به بافت استوانه ای روده ای در ریفلاکس مزمن معده (مری بارت).

خلاصه ای از آسیب سلولی و مرگ سلول

تغییرات سلولی به دو دسته کلی تقسیم می شوند:

آسیب سلولی قابل برگشت:

تغییرات عملکردی و ساختاری هستند که با برداشته شدن محرک آسیب زایی بهبود می یابند.

آسیب سلولی غیر قابل برگشت و مرگ سلولی:

اگر آسیب مدت بیشتری ادامه یابد غیر قابل برگشت می شود و سرانجام باعث به وجود آمدن تغییرات ساختاری خاص و مرگ سلول می شود که اغلب به دو صورت نکروز و یا آپوپتوز رخ می دهد.

جدول مقایسه نکروز و آپوپتوز

نکروز		آپوپتوز
اندازه سلول	متورم	چروکیده
غشا	از هم گسیخته	دست نخورده
محتویات سلول	نشت به بیرون	دست نخورده و محفوظ به صورت اجسام آپوپتیک
التهاب	دارد	ندارد

GBS پاتولوژی

مکانیسم آسیب سلولی

عوامل اثرگذار بر آسیب سلولی عبارتند از:

- ۱- نوع آسیب، مدت و شدت آسیب
- ۲- نوع، وضعیت و تطابق پذیری سلول
- ۳- ناهنجاری های بیوشیمیایی و ارگان های سلولی

در اینجا به بررسی چند مورد از عوامل آسیب رسان بافتی می پردازیم:

تخلیه ATP

کاهش سنتز ATP و تمام شدن آن در سلول معمولاً به علت هیپوکسی و آسیب شیمیایی بروز می کند. کاهش ATP باعث به وجود آمدن اتفاقات خاصی در سلول می شود. یکی از این موارد کاهش فعالیت پمپ سدیم-پتاسیم است که باعث جمع شدن آب در سلول و باد کردن آن می شود. متابولیسم سلول نیز دچار تغییر می شود، یعنی گلوکز بیشتر به صورت بی هوازی سوخته می شود و ذخایر گلیکوژن سلول تخلیه می شود. عدم عملکرد پمپ کلسیم باعث افزایش کلسیم داخل سلولی می شود. کاهش سنتز پروتئین و ایجاد پروتئین های خراب هم تشدید می شود.

آسیب میتوکندریایی

میتوکندری ممکن است بر اثر افزایش کلسیم داخل سلولی، استرس اکسیداتیو، شکسته شدن فسفولیپیدها به وسیله فسفولیپاز و اسیدهای چرب حاصل از آنها آسیب ببیند. آسیب میتوکندری باعث ایجاد کانال هایی در غشای میتوکندری می شود که به آنها مجاری نفوذپذیری میتوکندریایی (MPT) می گویند که ممکن است با مزمن شدن آسیب، باقی بمانند.

نکته

- نکرور همواره به صورت پاتولوژیک است ولی آپوپتوز در غالب موارد به صورت فیزیولوژیک.

دلایل ایجاد آسیب سلولی

اکثر عوامل ایجاد کننده آسیب سلولی را در گروه های زیر ذکر می کنیم.

۱- هیپوکسی: یکی از مهم ترین دلایل آسیب سلولی است که با ایسکمی تفاوت دارد. در هیپوکسی فقط اکسیژن به مقدار کافی به بافت نمی رسد ولی در ایسکمی علاوه بر اکسیژن، مواد غذایی نیز به سلول ها نرسیده و دفع مواد زائد هم دچار اشکال می شود.

۲- عوامل فیزیکی: آسیب مکانیکی، گرما یا سرمای شدید، تغییر شدید فشار، اشعه و الکتریسیته همگی می توانند باعث ایجاد آسیب سلولی شوند.

۳- عوامل شیمیایی و داروها: مواد شیمیایی ساده ممکن است در غلظت های زیاد تعادل و هموستاز را به هم بزنند در حالیکه مواد سمی در مقادیر بسیار کم هم می توانند باعث اختلال در کارکرد سلول شوند.

۴- عوامل عفونی

۵- عوامل ژنتیکی از قبیل سندرم داون و یا بیماری سلولی داسی

۶- عدم تعادل غذایی: کمبود ویتامین ها از علل شایع این دسته از عوامل آسیب زا هستند.

۷- پاسخ های ایمنولوژیک: حساسیت - واکنش های اتوایمون (خودایمنی)

۸- پیری

فصل ۱

تطابق سلولی، آسیب سلولی و مرگ سلول

نقص در تراوایی غشا

اتمام ATP سلول و اثر آنزیم لیپاز از اثرات مخرب هیپوکسی بر غشای سلول هستند و علاوه بر آنها بعضی توکسین‌های باکتریایی، پروتئین‌های ویروسی، اجزای کمپلمان و نیز عوامل فیزیکی و شیمیایی نیز باعث صدمه دیدن غشا می‌شوند. مکانیسم اثر آنها بدین شرح است: ۱- عدم عملکرد میتوکندری، ۲- نبود لیپید برای غشا، ۳- غیرطبیعی بودن اسکلت سلولی، ۴- رادیکال‌های آزاد و ۵- مواد حاصل از تجزیه لیپیدهای غشا. باید توجه داشت که تخریب غشای لیزوزوم‌ها باعث آزاد شدن آنزیم‌های داخل آن می‌شود که خود می‌تواند باعث تخریب DNA، RNA، پروتئین‌ها و بسیاری دیگر از مواد داخل سلول شود.

آسیب سلولی قابل برگشت و غیر قابل برگشت

عواملی وجود دارند که آسیب قابل برگشت را به سمت غیر قابل برگشت بودن و سرانجام مرگ سلولی (در اکثر موارد نکروز) پیش می‌برند. در میان این عوامل دو مورد تعیین کننده قطعی هستند. یکی عدم توانایی برای بازگرداندن میتوکندری‌ها به حالت طبیعی و دیگری آسیب شدید عملکرد غشای سلولی.

مورفولوژی آسیب سلولی و نکروز

آسیب برگشت پذیر

زیر میکروسکوپ نوری دو طرح از آسیب سلولی برگشت پذیر قابل مشاهده است: ۱- تورم سلولی و ۲- تغییر چربی. اگر با میکروسکوپ الکترونی به سلول نگاه کنیم، تغییرات بیشتری را مشاهده خواهیم کرد مثل تغییرات غشای پلاسمایی، تغییر میتوکندری، متورم شدن رتیکولوم آندوپلاسمی و تغییرات هسته.

ورود کلسیم به داخل سلول و از دست رفتن هموستازی آن

ورود کلسیم باعث فعال شدن آنزیم‌های متعددی می‌شود که از میان آنها می‌توان ATPase‌ها، فسفولیپازها، پروتئازها و اندونوکلازها را نام برد که خود می‌توانند به آسیب ایجاد شده دامن بزنند.

تجمع رادیکال‌های آزاد اکسیژن

رادیکال‌های آزاد اتم‌ها یا مولکول‌های ناپایدار و بسیار واکنش پذیر هستند که دارای یک الکترون جفت نشده در مدار خارجی خود هستند. رادیکال‌های آزاد به محض تشکیل، تمایل به واکنش‌های اتوکاتالیتیک و ایجاد رادیکال‌های جدید را دارند. شناخته شده ترین رادیکال‌های آزاد، مشتق از اکسیژن هستند و عبارتند از: سوپر اکسید ($O_2^{\cdot-}$)، پراکسید هیدروژن (H_2O_2) و رادیکال هیدروکسیل (OH^{\cdot}). عدم تعادل بین سیستم‌های تولیدکننده رادیکال‌های آزاد اکسیژن و سیستم‌های پاک کننده آن باعث ایجاد استرس اکسیداتیو می‌شود که آسیب‌های پاتولوژیک متعددی ایجاد می‌کند. رادیکال‌های آزاد در شرایط متفاوتی ایجاد می‌شوند مانند:

جذب انرژی اشعه X یا ماورای بنفش، فعالیت‌های طبیعی شیمیایی درون سلول، واکنش فنتون^۱ ($OH^{\cdot} + OH^- + Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + H_2O + OH^{\cdot}$) و ایجاد اکسیدانتریک (NO). اثرات این رادیکال‌های اکسیژن می‌تواند بسیار مخرب باشد که از آن میان می‌توان پراکسیداسیون لیپیدهای غشا، تغییرات اکسیداتیو پروتئین‌ها و آسیب DNA را بر شمرد.

مکانیسم سلول‌ها جهت مقابله با این رادیکال‌های آزاد:
 • آنتی اکسیدان‌های طبیعی مثل ویتامین‌های C و بتا کاروتن و A و سلنیوم.
 • آنزیم سوپر اکسید دیس موتاز (SOD) - کاتالاز - گلو تاتیون پراکسیداز.

1 - Fenton reaction

GBS پاتولوژی

انواع آسیب سلولی

برگشت پذیر	برگشت ناپذیر
تورم سلولی	آسیب غشای پلاسمایی
تغییر چربی	آسیب میتوکندری
حباب دار شدن غشای پلاسمایی	کاریولیز
به هم خوردن شکل میکروویلی ها	پیکنوز
تغییرات میتوکندری	کاریورکسی
اتساع شبکه اندوپلاسمی و کنده شدن ریبوزوم ها	تورم لیزوزوم

نکروز

سلول های نکروز شده دارای اتوزینوفیلی بیشتری نسبت به سلول های معمولی هستند که یکی از عوامل آن، کاهش RNA درون سلولی است. سلول های نکروز شده، سرانجام به وسیله اشکال میلینی جایگزین می شوند. اشکال میلینی اجسام سیتوپلاسمی هستند که از دایره های هم مرکز غشایی مشتق از اندامک های سیتوپلاسمی آسیب دیده محل میتوکندری یا رتیکولوم اندوپلاسمیک خشن (RER) تشکیل شده اند. علاوه بر این موارد، سلول ها دارای غشای تخریب شده و بزرگ شدگی میتوکندری هستند.

تغییرات هسته سلول خود را به سه شکل عمده نشان می دهد. کاریولیز کاهش بازوفیلی هسته است که بیشتر به خاطر اثر آنزیم DNAase روی DNA به وجود می آید. الگوی دیگر پیکنوز است که همان کوچک شدن و چروکیده شدن هسته می باشد. الگوی سوم کاریورکسیس یا تکه تکه شدن هسته و تبدیل آن به قطعات کوچک تر است.

تغییرات هسته ای در نکروز

- کاریولیز: کاهش بازوفیلی بر اثر فعالیت DNase
- پیکنوز: چروکیدگی هسته و افزایش بازوفیلی
- کاریورکسی: هسته قطعه قطعه می شود.

نکروز به ۴ گروه اصلی تقسیم می شود که عبارتند از:

- نکروز انعقادی
- نکروز میعانی
- نکروز پنیری
- نکروز چربی

نکروز انعقادی

در این نوع نکروز شکل کلی سلول ها و بافت حفظ می شود (حداقل برای چند روز) زیرا عملکرد آنزیم های هضم سلولی در اثر اسیدوز متوقف می شود. بیشتر موارد هیپوکسی خارج از مغز به نکروز انعقادی می انجامد.

نکروز میعانی

عقونتهای باکتریایی و قارچی و تجمع سلول های التهابی در ایجاد این نوع نکروز نقش دارند. همچنین هیپوکسی در مغز نیز به صورت نکروز میعانی خود را نشان می دهد. در این نوع نکروز، بافت پس از تخریب تبدیل به مایع می شود. قانقاریا یک نوع از نکروز است که در آن هر دو نوع نکروز میعانی و انعقادی دخیل هستند.

نکروز پنیری (کازنوس)

این نکروز نوع خاصی از نکروز انعقادی است که در اغلب موارد همراه با عقونت سل دیده می شوند. در مطالعات میکروسکوپی، باقی مانده های بدون شکل

فصل ۱

تطابق سلولی، آسیب سلولی و مرگ سلول

فشار خون یا ازدست دادن خون باشد. عوارض ایسکمی به خاطر نرسیدن سوپستراهای گلیکولیز از هاپوکسی شدیدتر است. از این رو در ایسکمی، آسیب بافتی سریع تر ایجاد می شود. اگر بعد از مدتی که خون به بافت نرسید، جریان خون دوباره برقرار شود ممکن است آسیب بیشتری نسبت به حالت قبل ایجاد شود.

عوامل ایجاد آسیب در خون رسانی مجدد

- لکوسیت ها: حاوی ROS (رادیکال آزاد)
- میتوکندری: احیای ناقص O₂
- آنتی بادی ها و کمپلمان: ایجاد التهاب

اگر ایسکمی مدت زیادتری باقی بماند باعث نکروز سلولی می شود. در این حالت سلول های مرده پس از مدتی فاگوسیتوز می شوند. معمولاً اشکال میلین باقی می مانند و ممکن است بعد از آن کلسیفیه شوند.

آسیب شیمیایی

- مستقیم: سیانوز - کلرید جیوه
- غیرمستقیم: بعد از تبدیل به متابولیت های آسیب زا تأثیر می گذارند: استامینوفن - CCL₄

آپوپتوز

آپوپتوز الگویی از مرگ سلولی است که در آن سلول برای مردن با یک مکانیسم از قبل برنامه ریزی شده آماده می شود و DNA و پروتئین های سیتوپلاسم خود را نابود می کند. از این رو آپوپتوز به طور کامل با نکروز تفاوت دارد. آپوپتوز در شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک ممکن است رخ دهد. از موارد فیزیولوژیک می توان به تخریب برنامه ریزی شده سلول ها در حین رشد جنین، همچنین کاهش حجم بافت در افراد بالغ، از بین رفتن نوتروفیل ها بعد از التهاب حاد، از بین رفتن لنفوسیت هایی که برضد آنتی ژن های خودی فعال شوند و مرگ سلول بر اثر

به صورت گرانولار دیده می شود و ساختار بافت کاملاً از بین رفته است.

نکروز چربی

این نکروز مشخصه پانکراتیت حاد است و از اثرات آنزیم های پانکراس بر روی سلول های چربی حاصل می شود. در این نوع نکروز تشکیل صابون کلسیمی دیده می شود.

نکروز گانگرنی

نکروز انعقادی اندام تحتانی است. چنانچه اگر همراه با عفونت های باکتریایی و نکروز میعانی شود گانگرن مرطوب عنوان می شود.

نکروز فیبرینوئید

تشکیل کمپلکس آنتی ژن - آنتی بادی در دیواره برخی شریان ها.

نکته

پروتئین های آزاد شده در جریان نکروز بافتی:

- میوگارد: تروپونین و کراتین کیناز
- هپاتوسیت: ترانس آمیناز
- مجاری صفراوی: آلکالین فسفاتاز

مثال هایی از آسیب سلولی و نکروز

آسیب ایسکمیک و هاپوکسی

این حالت از آسیب شایع ترین آسیب در موارد بالینی است و به همین خاطر درباره آن بسیار مطالعه شده است. هاپوکسی نرسیدن اکسیژن به بافت است که می تواند در اثر نرسیدن خون باشد و یا اینکه خون به میزان کافی از اکسیژن اشباع نشده باشد. در عوض ایسکمی به خاطر کم رسیدن خون است که ممکن است به خاطر انسداد مکانیکی در شریان ها یا به خاطر کاهش ناگهانی

GBS پاتولوژی

مکانیسم آپوپتوز

مسیر برون زاد

این الگوی آپوپتوز با واسطه گیرنده‌های سطح سلول به نام گیرنده‌های مرگ به وجود می‌آید. بهترین و شناخته‌ترین مثال برای این مورد، گیرنده نوع یک TNF (TNFR1) به همراه یک پروتئین مرتبط به نام Fas (CD95) است که وقتی به لیگاند خود (FasL) ارتباط پیدا کند، ۳ مولکول Fas با هم جمع می‌شوند. حوزه‌های مرگ آنها به مولکولی به نام FADD می‌چسبند. این مولکول کاسپاز ۸-را فعال می‌کند و هنگامی که چند مولکول کاسپاز کنار هم جمع شدند همدیگر را برش می‌دهند و فعال می‌کنند. آنزیم فعال شده کاسپازهای دیگری را به صورت آبشاری فعال می‌کند و آپوپتوز را به وجود می‌آورد. یک پروتئین به نام FLIP وجود دارد که به کاسپاز ۸- می‌چسبد ولی نمی‌تواند آن را برش دهد و در مهار آپوپتوز نقش دارد.

مسیر درون زاد (میتوکندریایی)

این الگو به دلیل افزایش نفوذپذیری دیواره میتوکندری و افزایش غلظت مواد تحریک کننده آپوپتوز است. خانواده مولکولی Bcl-2 گروهی از مولکول‌های مهار کننده آپوپتوز هستند. هنگامی که این خانواده به وسیله گروه دیگری از مولکول‌ها مثل Bak و Bax جایگزین شود، سلول به سمت آپوپتوز پیش می‌رود. سیتوکروم C نیز از موادی است که از داخل میتوکندری به بیرون نشت می‌کند و آپوپتوز را تخریب می‌کند. در حقیقت در این الگو تعادل بین مولکول‌های تحریک کننده آپوپتوز و مهار کننده آن در مورد سرانجام سلول تصمیم می‌گیرد.

کاسپازهای آغازگر آپوپتوز ← مسیر خارجی: ۸
مسیر خارجی: ۹

سلول‌های T سایتوتوکسیک اشاره کرد. در موارد پاتولوژیک نیز آپوپتوز رخ می‌دهد مثل مرگ سلولی ایجاد شده بر اثر محرک‌های آسیب‌رسان، انواع خاصی از ویروس‌ها، آتروفی بعضی از ارگان‌ها و مرگ سلولی در تومورها و نیز در شرایط تجمع پروتئین‌هایی که به صورت نادرست پیچ خورده‌اند، همچنین نکروز بافت در شرایط انسداد مجرای آن بافت مثلاً انسداد مجرای غده پاراتیروئید. باید توجه داشت که در مواردی که مرگ سلولی از نوع نکروز است آپوپتوز هم به مقدار کمتر رخ می‌دهد.

از نظر مورفولوژی آپوپتوز با نکروز متفاوت است. در آپوپتوز سلول مجالیه می‌شود و کروماتین آن متراکم شده و بیشتر در محیط هسته جمع می‌شود، سیتوپلاسم جوانه می‌زند که به آن اجسام آپوپتوزی می‌گویند و سرانجام این اجسام فاگوسیتوز می‌شوند. آپوپتوز برخلاف نکروز، التهابی به وجود نمی‌آورد و کشف آن در بافت‌شناسی مشکل‌تر است.

تظاهرات بیوشیمیایی آپوپتوز

از نظر بیوشیمیایی اتفاقاتی در سلول در هنگام آپوپتوز رخ می‌دهد که باعث به وجود آمدن حالت مورفولوژی خاص آپوپتوز می‌شود که از آن میان می‌توان به موارد زیر اشاره کرد.

۱ - شکسته شدن پروتئین‌ها: در این عمل خانواده‌ای از پروتئازهای سیستئینی حضور دارند که به آنها کاسپاز می‌گویند. این آنزیم‌ها علاوه بر شکستن پروتئین‌ها آنزیم DNase را هم فعال می‌کنند که به ترتیب باعث تخریب اسکلت سلولی و داربست هسته‌ای می‌شوند.

۲ - شکسته شدن DNA: در این عمل یک آندونوکلیاز وابسته به کلسیم و منیزیم حضور دارد که DNA را به قطعات ۱۸۰ تا ۲۰۰ جفت بازی می‌شکند.

۳ - شناسایی برای فاگوسیتوز: سلول‌های آپوپتوزی فسفاتیدیل سرین را در لایه خارجی غشای خود بروز می‌دهند که به عنوان یک مارکر برای فاگوسیتوز عمل می‌کند.

فصل ۱

تطابق سلولی، آسیب سلولی و مرگ سلول

مهارگر کاسپاز: FLIP

- فاکتورهای پیش برنده آپوپتوز: Bax-Bak
- فاکتورهای مهارکننده آپوپتوز: BclXL-Bcl-2

نکته

- در جریان آپوپتوز به واسطه لنفوسیت‌های T سائیتوتوکسیک، کوآنزیم‌های آزاد شده پروتئین‌های سلول را در محل اسید آمینه اسپاراتات می‌شکنند. CTLها به طور مستقیم و مستقل از ۲ مسیر آپوپتوز، مرگ سلول را ایجاد می‌کنند اما گاهی مسیر خارجی هم کمک کننده است.

فاز اجرایی

کاسپاز یعنی پروتئازی که در محل فعال خود سیستئین دارد و پروتئین‌های دیگر را از محل اسید آمینه اسپاراتات برش می‌دهد. کاسپازهای شروع کننده، کاسپاز-۸ و کاسپاز-۹ هستند که به نوبه خود کاسپازی اجرائی یعنی کاسپاز-۳ و کاسپاز-۶ را فعال می‌کنند. این کاسپازها پروتئین‌های اسکلت سلولی و ماتریکس هسته را برش می‌دهند و نیز آنزیم غیر فعال DNase سیتوپلاسمی را فعال می‌کنند.

مثال‌هایی از آپوپتوز

مواردی که باعث آپوپتوز می‌شوند عبارتند از: نبود فاکتورهای رشد یا هورمون‌ها، وجود گیرنده‌های مرگ و فعال شدن آنها و نیز وجود مواد آسیب‌رسان. در اینجا به چند مثال در این باره می‌پردازیم:

- ۱- آپوپتوز بعد از قطع فاکتور رشد که به عنوان مثال لنفوسیت‌ها را می‌توان نام برد.
- ۲- آپوپتوز بعد از آسیب به DNA که مولکول P53 در این حالت نقش اساسی دارد.
- ۳- آپوپتوز به علت گیرنده‌های TNF

۴- آپوپتوز به علت فعال شدن سلول‌های لنفوسیت T که از طریق پرفورین و گرانزیم عمل خود را انجام می‌دهند.

۵- تجمع پروتئین‌های بد پیچ خورده. برای مثال:

بیماری	پروتئین درگیر
بیماری کروئرفلد-جاکوب	پریون‌ها
آلزایمر	پپتید Aβ
هیپرکلسترولمی فAMILIAL	رِسپتور LDL
کیستیک فیبروزیس	تنظیم‌گر هدایت عرض غشاء (اختلال انتقال کلرید)
تای - ساکس	زیر واحد β هگزوز آمینیداز

نکته

- وظیفه پیچ خوردن صحیح پروتئین بر عهده چپرون‌ها است.

تجمعات داخل سلولی

مواد به دلایل متفاوتی در داخل سلول تجمع می‌یابند. از این میان می‌توان مواد زیر را نام برد.

- ۱- مواد ممکن است با سرعت نرمال تولید شوند ولی سرعت متابولیسم برای از بین بردن آنها کافی نباشد.
- ۲- یک ماده داخلی و یا خارجی به خاطر نقص در سیستم ژنتیکی سلول و عدم توانایی متابولیسم آن در سلول تجمع می‌یابد.

GBS پاتولوژی

پروتئین

تجمع پروتئین در داخل سلول اکثراً به صورت قطره‌های گرد ائوزینوفیل است. مثال‌هایی از این تجمع در زیر بیان می‌شود:

قطرک‌هایی در توپول پروگزیمال کلیه به‌خاطر بازجذب پروتئین‌ها این حالت در مواردی اتفاق می‌افتد که به‌خاطر عدم عملکرد صحیح کلیه مقدار زیادی از پروتئین‌ها در ادرار از دست می‌روند. در برخی از پلاسماسل‌های فعال ساخت ایمونوگلوبین‌ها، مقادیر بیش از حد پروتئین در ER تجمع کرده و ایجاد انکلوزیون‌های بزرگ و ائوزینوفیل به‌نام اجسام راسل می‌کنند.

تجمع رنگدانه‌ها

- برون‌زاد: کربن ایجاد آنتراکوز
- درون‌زاد
- ملاتین: تولید به وسیله ملانوسیت‌های پوست
- لیپوفوشین: رنگدانه فرسودگی (پیری)
- هموسیدرین: مشتق از هموگلوبین - رنگ آمیزی با آبی پروس

نکته

- رسوب بیش از حد هموسیدرین همورسیدروز
- رسوب بیش از حد آهن هموکروماتوز ارثی

کلیسیفیکاسیون پاتولوژیک

کلیسیفیکاسیون پاتولوژیک، رسوب نمک‌های کلسیم به همراه مقادیر کمتری از نمک‌های آهن، منیزیم و دیگر نمک‌هاست. هنگامی که این اتفاق در محل بافت در حال مرگ به آن کلیسیفیکاسیون دیستروفیک می‌گویند ولی اگر در بافت نرمال هم رسوب رخ می‌دهد ایجاد شود.

۳- ماده‌ای در سلول تجمع می‌یابد که خارجی است و سلول اصلاً توانایی از بین بردن آن را ندارد و نیز نمی‌تواند آن را به بیرون انتقال دهد.

ماهیت ماده تجمع یافته هر چه باشد باعث می‌شود که سلول نتواند مواد مورد نیاز خود را به‌صورت صحیح ذخیره کند. مواد اصلی را که در سلول تجمع می‌یابند را در اینجا ذکر می‌کنیم.

لیپیدها

تمامی لیپیدها می‌توانند در سلول تجمع یابند. در اینجا ما فقط در مورد تری‌گلیسریدها و کلسترول بحث می‌کنیم.

استئاتوز (تغییر چربی)

استئاتوز به جمع شدن غیرطبیعی تری‌گلیسریدها در سلول‌های پارانشیمی می‌گویند. این تغییر در اکثر موارد در کبد دیده می‌شود ولی در قلب، عضلات و کلیه هم ممکن است اتفاق بیفتد. خروج تری‌گلیسریدها از کبد نیازمند وجود آپولیپوپروتئین‌هاست که تشکیل لیپوپروتئین و از طریق جریان خون از کبد بیرون می‌رود. برای مشاهده چربی در هپاتوسیت‌ها از رنگ سودان ۴ یا اوایل رد استفاده می‌شود که چربی را قرمز مایل به نارنجی رنگ می‌کنند. در تصویر میکروسکوپی از هپاتوسیت، می‌توان مشاهده کرد که واکوئل چربی هسته را به کناری فشرده کرده است و حالت حلقه انگشتر به سلول داده است.

کلسترول

تجمع کلسترول را در قسمت‌های مختلفی از بدن می‌توان دید که مهم‌ترین آنها عبارتند از:

- ۱- آترواسکلروز که به تجمع کلسترول در دیواره رگ‌ها گفته می‌شود.
- ۲- زانتوما که همان تجمع کلسترول در داخل سلول‌های ماکروفاژ است.
- ۳- کلسترولوزیس تجمع ماکروفاژهای دارای کلسترول در داخل لامینا پروپریای کیسه صفراست.

فصل ۱

تطابق سلولی، آسیب سلولی و مرگ سلول

کلیسیفیکاسیون متاستاتیک

همان طور که گفته شد در حالت هیپرکلسمی رخ می‌دهد: مواردی که ممکن است باعث هیپرکلسمی شوند عبارتند از:

۱- افزایش تولید هورمون پاراتیروئید

۲- تخریب بافت استخوانی

۳- بیماری‌های مرتبط با ویتامین D

۴- نارسایی کلیه

به آن کلیسیفیکاسیون متاستاتیک می‌گویند که بیشتر به‌خاطر افزایش کلسیم خون رخ می‌دهد و متعاقباً ایجاد هیپرکلسترولمی می‌کند.

کلیسیفیکاسیون دیستروفیک

این حالت می‌تواند در تمامی انواع نکرور رخ دهد و همچنین در اکثر موارد آتروماها (تجمع چربی در رگ‌ها) و آترواسکلروز نیز دیده می‌شود. هنگامی که این حالت در دریچه‌های قلبی خراب اتفاق می‌افتد کارایی آنها را از آنچه که هست بدتر می‌کند. اولین مرحله کلیسیفیکاسیون، در میتوکندری‌های سلول‌های در حال مرگ اتفاق می‌افتد.

شروع

کلیسیفیکاسیون دیستروفیک ←

داخل سلولی: در میتوکندری

خارج سلولی: در وزیکول‌های محدود به غشا در

غضروف و استخوان (وزیکول‌های ماتریکس)

پیشرفت

داخل سلولی

خارج سلولی

از عوامل پیرشدن سلولی می‌توان به تجمع آسیب‌های DNA، از کار افتادن آنزیم تلومراز و نیز تجمعات داخل سلولی اشاره کرد.

پیرشدن سلولی

پیرشدن سلولی به‌علت کاهش در توانایی تقسیم و نیز طول عمر سلول‌ها به‌خاطر مواجه شدن با مواد برون‌زاد و نیز تجمع مواد در داخل سلول اتفاق می‌افتد. سرانجام در سلول لیپوفوشین تجمع می‌یابد. همچنین می‌توان شواهدی از آسیب اکسیداتیو و فرآورده‌های گلیکاسیون را مشاهده کرد. در سندرم ورنر سلول‌ها به سرعت پیر می‌شوند و مدت عمر آنها کاهش می‌یابد.

نکته

- در سلول‌های سرطانی مانند Germ cell‌ها پیری نداریم.

GBS پاتولوژی

پرسش‌های فصل ۱

ج) رنگ دانه قهوه‌ای رنگ در قلب: در افراد مسن به واسطه اثر مزمن رادیکال‌های آزاد بر چربی‌های اشباع (د) رنگ دانه زرد طلایی در کبد: ناشی از اثر سمی تتراکلرور کربن بر کبد

۵- مرد ۴۶ ساله‌ای با سابقه بیماری روماتیسمی قلب و تنگی شدید دریچه‌ی میترال، در ضمن عمل جراحی قلب فوت می‌کند. در اتوپسی، پاتولوژیست تعداد فراوان Heart failure cell را گزارش کرده است. این یافته در نتیجه کدامیک از عوامل زیر پدید آمده است؟

الف) فعال شدن فرایند انعقاد

ب) پر خونی مزمن یاسیو ریه‌ها

ج) آسیب هیپوکسیک میوکارد

د) القاء آپوپتوز

۶- کدام یک از موارد زیر از نماهای آسیب برگشت‌ناپذیر در سلول‌هاست؟

الف) تورم سلولی

ب) تجمع چربی

ج) از دست دادن میکروویلی‌ها

د) افزایش اتوزینوفیلی سلولی و تغییرات هسته‌ای

۷- در آتروم‌های مربوط به مراحل پیشرفته آترواسکلروز به طور محتمل‌تر کدام یک از تغییرات هیستوپاتولوژیک زیر مشاهده می‌شود؟

الف) رسوب مواد آمیلوئیدی

ب) کلسیفیکاسیون دیستروفیک

ج) رسوب پیگمان لیپوفوشین

د) آماس گرانولوماتوز

۸- بررسی میکروسکوپی حبابچه‌های هوایی ریه نشان‌دهنده ماکروفاژهای محتوی رنگدانه‌ای است که با رنگ‌آمیزی پرتشین بلورنگ می‌گیرد. احتمال ایجاد این ضایعه به‌وسیله کدام یک از بیماری‌های زیر بیشتر است؟

۱- دختر ۱۵ ساله با هپاتیت A دچار تهوع و زردی مختصر شده است. در مطالعات آزمایشگاهی بیلی‌روبین سرم ۴mg/dL و آنزیم‌های کبدی (AST, ALT) دو برابر شده‌اند. محتمل‌ترین علت افزایش این آنزیم‌ها کدام است؟

الف) اتوفاژی لیزوزوم‌ها

ب) کلامپینگ کروماتین هسته (Clumping)

ج) اختلال (Defect) در غشاء هسته

د) تورم میتوکندری

۲- در اثر قرار گرفتن سلول‌ها در معرض اشعه X هیدرولیز آب ایجاد می‌شود. کدام یک از آنزیم‌های زیر نقش محافظتی در مقابل این آسیب دارد؟

الف) فسفولیپاز

ب) گلوکاتایون پراکسیداز

ج) اندونوکلتاز

د) پروتئاز

۳- در بررسی میکروسکوپی رسوب مواد هموژن اتوزینوفیل صورتی رنگ در اطراف شریان‌های کوچک در پوست همراه با سلول‌های التهابی دیده می‌شود. واژه‌ای که پاتولوژیست در گزارش به‌کار برده است کدام است؟

الف) Coagulative necrosis

ب) Fibrinoid necrosis

ج) Liquefactive necrosis

د) Caseous necrosis

۴- کدام یک از زوج عبارت‌های زیر در مورد رنگ دانه‌ها (پیگمان) صحیح است؟

الف) افزایش ملانین در پوست: به واسطه مهار آنزیم

تیروزیناز در اثر اشعه ماوراء بنفش

ب) رنگ دانه‌ای که با رنگ‌آمیزی PAS آبی می‌شود:

افزایش بیلی‌روبین کونژوگه در کبد

فصل ۱

تطابق سلولی، آسیب سلولی و مرگ سلول

- الف) سل ریوی
ج) انفارکتوس مغز
ب) شوک عفونی
د) نارسایی قلب چپ
- ۹- توانایی نوسازی خود و تکثیر نامتقارن از مشخصات اصلی کدام یک از سلول‌های زیر است؟
الف) سلول‌های دایمی
ب) سلول‌های پایدار
ج) سلول‌های پارانشیمی
د) سلول‌های بنیادی
- ۱۰- تبدیل سلول‌های استوانه‌ای به سلول‌های سنگفرشی بالغ در کدامیک از بافت‌های زیر اتفاق می‌افتد و عامل آن چیست و چه نام دارد؟
الف) مخاط برونش در سیگاری‌های مزمن - متاپلازی
ب) در مخاط مری در اثر تماس اسید معده به واسطه رفلاکس - دیسپلازی
ج) در مخاط چشم در اثر نور آفتاب - آناپلازی
د) در مخاط بینی در اثر آلرژی - نتوپلازی
- ۱۱- در ارتباط اثر تتراکلور کربن و ایجاد تغییرات چربی در کبد کدامیک از موارد زیر صحیح است؟
الف) تخریب شبکه آندوپلاسمیک (ER) در کمتر از ۳۰ دقیقه به واسطه رادیکال‌های آزاد
ب) افزایش سنتز پروتئین در سلول‌های پارانشیمی کبد بعد از ۲ ساعت
ج) افزایش ورود مواد چربی به داخل کبد
د) تحریک سنتز آپوپروتئین در سلول‌های کوپفر کبد
- ۱۲- کدام یک از دو واژه زیر توأماً ضایعه غیرقابل برگشت را بیان می‌کند؟
الف) Apoptosis-necrosis
ب) Neoplasia-aplasia
ج) Atrophy-metaplasia
د) Hyperplasia- dysplasia
- ۱۳- فعالیت آنزیم تلومراز در کدامیک از سلول‌های زیر دیده می‌شود و فقدان آن منجر به چه تغییری می‌شود؟
الف) All of somatic Cells - پیری
ب) Stem Cells - پیری
ج) Neurons - آپوپتوز
د) Endocrine cells - آپوپتوز
- ۱۴- نخستین علامت آسیب برگشت پذیر سلول کدام مورد زیر است؟
الف) کاربولیز
ج) التهاب حاد
ب) تغییر چربی
د) تورم سلولی
- ۱۵- در گزارش پاتولوژی رسوب نواری شکل انوزینوفیل در اطراف شریان‌های با قطر متوسط گزارش شده است. این نما را پاتولوژیست با کدام یک از واژه‌های زیر بیان می‌کند؟
الف) نکروز انعقادی
ج) نکروز میعانی
ب) نکروز فیبرینوئید
د) نکروز پنیری
- ۱۶- انفارکتوس در کدام عضو زیر از نوع هموراژیک است؟
الف) قلب
ج) طحال
ب) روده بزرگ
د) کلیه
- ۱۷- در بررسی بافت شناسی مخاط مجاری تنفسی آقای ۵۰ ساله با سابقه ۲۰ سال مصرف سیگار، مناطقی از پوشش تنفسی، با بافت سنگفرشی مطبق جایگزین شده است. در خصوص این یافته همه گزینه‌ها صحیح است، بجز:
الف) این یافته جایگزین سلول بالغ انواع دیگر است که به شکل غیرقابل برگشت رخ می‌دهد.
ب) وقوع این پدیده می‌تواند منجر به کاهش عملکرد یا احتمال تبدیل به بدخیمی شود.
ج) سازگاری در مقابل استرس یا واکنش به تغییرات پاتولوژیک اساس وقوع این پدیده است.
د) تغییر در مسیر تمایز سلول‌های بنیادی منجر به تغییر در فنوتیپ سلول می‌شود.

GBS پاتولوژی

پاسخنامه فصل ۱

سؤال	گزینه	سؤال	گزینه
۱	ج	۱۲	الف
۲	ب	۱۳	ب
۳	ب	۱۴	د
۴	ج	۱۵	ب
۵	ب	۱۶	ب
۶	ب	۱۷	الف
۷	ب	۱۸	ج
۸	د	۱۹	ج
۹	د	۲۰	ب
۱۰	الف	۲۱	ب
۱۱	الف	۲۲	د

۱۸- کدامیک از انواع نکروزهای زیر معمولاً در پاسخهای

ایمنی که عروق خونی را درگیر می کنند دیده می شود؟

الف) نکروز میعانی ب) نکروز کازئوس

ج) نکروز فیبرینوئید د) نکروز انعقادی

۱۹- کدام مورد زیر رسوب کلسیم از نوع دیستروفیک (در

مقابل متاستاتیک) را بیان می کند؟

الف) ساختار استخوانی در بیماری پاژه

ب) پارانشیم کلیه در نارسایی کلیه

ج) پلاک آترومی در آترواسکلروز

د) ساختار عروقی در تومور پاراتیروئید

۲۰- فعالیت تلومراز در کدامیک از سلولهای زیر بیشتر

است؟

الف) Stem Cell ب) Germ Cell

ج) Skin Somatic Cell د) GI Somatic Cell

۲۱- در بیماری که به دنبال آمبولی به شریان کاروتید دچار

آنفارکتوس لوب تمبورال مغزی شده است. انتظار وقوع

کدام نوع نکروز در پارانشیم مغزی را داریم؟

الف) انعقادی ب) میعانی

ج) فیبرینوئید د) گانگرنوس

۲۲- در کدام یک از موارد زیر کلسیفیکاسیون ایجاد شده از

نوع متاستاتیک است؟

الف) استنوز دریچه آئورت

ب) آترومهای آترواسکروتیک

ج) نکروز توموری

د) نارسایی کلیوی

فصل ۲

التهاب حاد و مزمن

التهاب حاد

- التهاب حاد دارای ۳ جزء اصلی است:
- ۱- تغییر در اندازه رگ‌ها که باعث می‌شود خون بیشتری به بافت برسد.
 - ۲- تغییرات در نفوذپذیری عروق کوچک که به پروتئین‌ها و سلول‌های خونی اجازه می‌دهد وارد فضای بین بافتی شوند.
 - ۳- مهاجرت، تجمع و فعال شدن لوکوسیت‌ها در محل ایجاد التهاب.

محرک‌های ایجاد التهاب حاد

- التهاب حاد ممکن است به‌خاطر محرک‌های متعددی ایجاد شود که در اینجا تعدادی از آنها را ذکر می‌کنیم:
- ۱- عفونت‌ها (باکتریایی، قارچی و ویروسی)
 - ۲- تروما
 - ۳- مواد شیمیایی و یا آسیب‌های فیزیکی
 - ۴- نکروز بافت
 - ۵- اجسام خارجی
 - ۶- پاسخ‌های ایمنی (ازدیاد حساسیت)

مشخصات اصلی التهاب

التهاب، اتفاقی پیچیده است که در پاسخ به میکروب‌ها یا آسیب وارده به سلول رخ می‌دهد و شامل پاسخ عروقی، مهاجرت و فعال شدن لوکوسیت‌ها و پاسخ‌های سیستمیک است. پاسخ التهابی اکثراً همراه با ترمیم دیده می‌شود. التهاب در اصل، یک پاسخ حفاظتی است که هدف آن رهایی یافتن از عاملی است که در شروع، آسیب را ایجاد کرده و همچنین آسیب‌هایی که آن عامل به‌وجود آورده است. پاسخ التهابی دارای ۲ جزء اصلی است. یکی پاسخ عروقی و دیگری پاسخ سلولی، علاوه بر آن از نظر سرعت عمل نیز می‌توان آن را به دو نوع حاد و مزمن تقسیم‌بندی کرد. تمامی اتفاقاتی که در التهاب رخ می‌دهد، به‌خاطر اثر تحریکی میانجی‌های شیمیایی است که به‌وسیله سلول‌های خونی یا سلول‌های بافت آسیب‌دیده تولید می‌شوند.

GBS پاتولوژی

شناسایی میکروب‌ها

شناسایی پاتوژن‌ها بر عهده گیرنده‌های خاصی به نام TLR است که در دندریتیک سل‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های اپی‌تلیال وجود دارد که به واسطه اسید چرب، کلسترول و اورات تحریک می‌شود.

تغییرات عروقی

آنتی‌بادی‌ها و لکوسیت‌ها که ۲ مورد از عوامل مهم دفاعی بدن هستند در خون وجود دارند از این رو عملکرد عروقی در هنگام التهاب نقش بسیار مهمی دارد.

تغییر در جریان خون و قطر عروق

این تغییرات به سرعت بعد از آسیب ایجاد شده و بسته به شدت آسیب، بیشتر می‌شوند. از این میان گشادشدن عروق که بیشتر به خاطر اثر هیستامین و اکسید نیتریک بر عضلات صاف عروق منشاء می‌گیرد، بسیار مهم است. بعد از گشادشدن عروق، افزایش نفوذپذیری رخ می‌دهد و با خارج شدن مایعات از خون، غلظت خون بالا رفته و استاز رخ می‌دهد. در این هنگام لکوسیت‌ها مخصوصاً نوتروفیل‌ها فرصت می‌یابند که به داخل بافت نفوذ کنند.

افزایش نفوذپذیری عروق

این اتفاق یکی از مشخصه‌های اصلی التهاب حاد است که خود با چند مکانیسم رخ می‌دهد.

۱- ایجاد فاصله بین سلول‌های اندوتلیال در ونول‌ها این حالت معمولاً ونول‌هایی را که بین ۲۰ تا ۶۰ میکرون قطر دارند بیشتر از بقیه درگیر می‌کند. عامل انقباض اندوتلیوم ونول‌ها:

• کوتاه مدت: لکوترین-برادی‌کینین-هیستامین

• بلند مدت: TNF-IL-1

۲- آسیب مستقیم سلول‌های اندوتلیال که باعث نکروز و کنده شدن سلول‌های اندوتلیال می‌شود و نام دیگر آن پاسخ سریع و پایدار است.

۳- پاسخ تأخیری و پایدار که بعد از ۲ تا ۱۲ ساعت تأخیر رخ می‌دهد و برای چندین ساعت تا چند روز باقی می‌ماند.

۴- آسیب اندوتلیوم بر اثر فعالیت لکوسیت‌ها: لکوسیت‌هایی که سریعاً به منطقه می‌رسند رادیکال‌های آزاد اکسیژن و دیگر مواد سمی را از خود آزاد می‌کنند که می‌تواند به سلول‌های اندوتلیال آسیب‌رسانده و نفوذپذیری عروق را افزایش دهد.

۵- افزایش ترانس‌سیتوز که فاکتور VEGF را در آن دخیل می‌دانند.

۶- نشت عروق تازه تشکیل شده: در حین ترمیم عروق جدیدی ساخته می‌شوند که ممکن است هنوز کارایی کافی را نداشته باشند و خون و سلول‌های آن بتوانند از طریق این نشت‌ها وارد بافت شوند.

فرآیندهای سلولی

یک عمل مهم التهاب، آوردن سلول‌های التهابی به محل آسیب و فعال کردن این سلول‌هاست. مهاجرت لکوسیت‌ها از داخل رگ تا بافت را می‌توان به ۳ قسمت عمده تقسیم‌بندی کرد: ۱- در داخل لومن رگ، لکوسیت‌ها به طرف دیواره رگ کشیده می‌شوند سپس در امتداد دیواره غلت می‌خورند تا اینکه به اندوتلیوم می‌چسبند. ۲- پس از این لکوسیت‌ها به وسیله عمل دیپندز از بین سلول‌های اندوتلیوم عبور می‌کنند. ۳- سپس در داخل بافت به سمت منشاء مواد کموتاکتیک حرکت می‌کنند. باید توجه داشت که در این میان مولکول‌های زیادی نقش دارند. به عنوان مثال selectin-P و selectin-E در روی اندوتلیوم به لیگاند هایشان بر روی سلول لکوسیت متصل می‌شوند و یک چسبندگی کم به وجود می‌آورند. سپس اینتگرین روی لکوسیت‌ها - که به خاطر وجود کموکین‌ها دارای میل ترکیبی بیشتری شده‌اند - به لیگاند خود یا همان (ICAM-1) متصل می‌شود. PECAM-1 یا

فصل ۲

التهاب حاد و مزمن

فعال شدن لکوسیت‌ها

هنگامی که لکوسیت‌ها فعال می‌شوند، اتفاقات متعددی می‌افتد که در اینجا به بررسی آنها می‌پردازیم. عمل اول ایجاد متابولیت‌های اسید آراشیدونیک است. عمل دیگر رهاشدن آنزیم‌های لیزوزومی از لکوسیت‌ها و نیز ترشح سایتوکاین‌ها که التهاب را شدت می‌بخشد.

فاگوسیتوز

فاگوسیتوز شامل ۳ مرحله اصلی و مهم است:
۱- شناخت و اتصال به مولکولی که قرار است به وسیله لکوسیت بلعیده شود. ۲- در بر گرفته شدن جسم و تشکیل واکوئل فاگوسیتوزی ۳- کشتن یا از بین بردن آنچه که بلعیده شده است.

سلول برای شناخت و اتصال از گیرنده‌های متعددی استفاده می‌کند. گیرنده‌های مانوز به قند مانوز انتهای مولکول‌های بیگانه می‌چسبند، گیرنده‌های لاشخوری نیز علاوه بر طیف گسترده‌ای از میکروب‌ها، به LDLهای اکسیدشده نیز می‌چسبند. عمل بلعیدن به وسیله پلیمریزه شدن مولکول‌های اکتین به وقوع می‌پیوندد و سرانجام برای از بین بردن آنچه فاگوسیتوز شده انفجار اکسیژنی رخ می‌دهد. مسیر میلوپراکسیداز نیز با تولید مولکول‌های دارای کلر به از بین بردن باکتری‌ها و ارگانیزم‌ها کمک می‌کند. آنزیم‌های لیزوزومی، لاکتوفرین و پروتئین‌های بازی اصلی نیز در از بین بردن باکتری‌ها و انگل‌ها دخیل هستند. باید توجه داشت که در بسیاری موارد، مواد سمی داخل لکوسیت‌ها به فضای سلولی آزاد می‌شود که این خود باعث آسیب بیشتر به بافت دچار التهاب می‌شود.

CD31 نیز در دیابندز نقش دارد. همه این گیرنده‌ها و لیگاندها در فرآیند التهاب نقش دارند و اختلالات ژنتیکی آنها می‌تواند مشکلات بسیاری برای فرد بیمار ایجاد کند. سلکتین اتصال سست و اینتگرین اتصال محکم ایجاد می‌کند.

P سلکتین: روی پلاکت و آندوتلیوم
L سلکتین: روی لکوسیت
E سلکتین: روی آندوتلیوم

سه نوع سلکتین

کموکاسی

بعد از اینکه لکوسیت‌ها از داخل خون وارد بافت شدند به وسیله مکانیسمی به نام کموکاسی به سوی محل آسیب حرکت می‌کنند. مواد مختلفی می‌توانند باعث کموکاسی شوند. دسته‌ای از این‌ها مواد آگزوزن هستند مانند تولیدات باکتری‌ها و یا پپتیدهایی که دارای N-فرمیل متیونین هستند. گروه دیگری از مواد، مولکول‌های آندوزن هستند که از بین آنها مولکول‌های C5a، لکوترین B4 و بعضی سایتوکاین‌ها مثل IL-8 از بقیه مهم‌تر به نظر می‌رسند.

- عفونت باکتریایی ۲۴ ساعت اول نوتروفیل بعد مونوسیت
- درگیری ویروسی لنفوسیت
- افزایش حساسیت افزایش حساسیت آئوزینوفیل

التهاب حاد

استثنا در عفونت با سودومونازی چند روز اول نوتروفیل است.

GBS پاتولوژی

نقص عملکرد لکوسیت‌ها

بر ماست سل‌ها، هیستامین در بازوفیل‌ها و پلاکت‌ها نیز دیده می‌شود. محرک‌های زیادی موجب آزاد شدن هیستامین می‌شوند که از آن میان می‌توان موارد زیر را نام برد: ۱- آسیب فیزیکی از قبیل تروما، سردی و یا گرمی ۲- فرآیندهای ایمنی که با اتصال آنتی‌بادی‌ها به ماست سل‌ها شروع می‌شوند. ۳- آنافیلاتوکسین‌ها (C3a و C5a) ۴- پروتئین‌های آزادکننده هیستامین ۵- نوروپپتیدها مثل ماده P و ۶- سایتوکاین‌ها مثل IL-1 و IL-8 در انسان‌ها هیستامین باعث گشاد شدن آرتریول‌ها و افزایش نفوذ پذیری ونول‌ها می‌شود و گیرنده‌های اصلی آن (H1) روی سلول‌های آندوتلیال است.

سروتونین

سروتونین در پلاکت‌ها و سلول‌های انتروکرومافین موجود است. هنگامی که پلاکت‌ها در اثر برخورد با کلاژن تجمع پیدا کردند، از آنها سروتونین آزاد می‌شود و باعث افزایش نفوذ پذیری عروق می‌شود.

پروتئین‌های پلاسما

سه گروه از پروتئین‌های پلاسما نقش مهمی در فرآیند التهاب دارند. این سه گروه عبارتند از: سیستم کمپلمان، سیستم کینین و سیستم انعقادی
سیستم کمپلمان: سیستم کمپلمان از ۲۰ پروتئین مختلف تشکیل شده است که بیشتر در پلاسما وجود دارند. پروتئین‌های کمپلمان به صورت غیر فعال در خون وجود دارند و از C1 تا C9 شماره‌گذاری شده‌اند. از شکسته شدن این پروتئین‌ها، دیگر اجزای سیستم به وجود می‌آیند. اعمال بیولوژیک سیستم کمپلمان به دو دسته کلی تقسیم می‌شود که یکی لیز سلولی به وسیله کمپلکس حمله‌کننده غشایی (MAC) و دیگری اثر قطعات شکسته شده پروتئین‌های کمپلمان است. این سیستم، اعمال مختلفی را در التهاب حاد بر عهده دارد. در فرایند عروقی، این سیستم می‌تواند

از میان نقص‌های ژنتیکی موجود در مولکول‌های مورد نیاز برای فرآیند التهاب چندین مورد را ذکر می‌کنیم. یکی از مهم‌ترین آنها نقص چسبندگی لکوسیتی نوع ۱ و ۲ است که به ترتیب به خاطر نقص در اینترگرین و رستورسلکتین است. بیماری گرانولوماتوز مزمن نیز به خاطر عدم رخداد انفجار اکسیژنی و ناتوانی در از بین بردن میکروب‌های فاگوسیتوز شده است. بیماری شایک -هیگاشی به علت عدم عملکرد صحیح پروتئین‌های مسئول در اتصال غشاهای سلولی است.

میانجی‌های شیمیایی التهاب

میانجی‌های شیمیایی یا از پلاسما منشأ می‌گیرند و یا از سلول‌ها و ساخت آنها به وسیله مواد باکتریایی و یا مواد داخلی مثل سیستم کمپلمان و یا کینین تحریک می‌شود. بعضی از این میانجی‌ها نیازمند اتصال به گیرنده خاصی هستند ولی بعضی دیگر خود دارای فعالیت آنزیمی هستند. بعضی از میانجی‌ها می‌توانند آزاد شدن دیگر میانجی‌ها را تسهیل کنند که آنها می‌توانند اثری مشابه یا متضاد اثر میانجی اول داشته باشند. اکثر میانجی‌ها نیمه عمر پایینی دارند و زود تخریب می‌شوند و بعضی نیز با آنزیم‌های مختلف غیر فعال می‌شوند.

آمین‌های مؤثر بر عروق

از میان آمین‌های مؤثر بر عروق، هیستامین و سروتونین بسیار مهم هستند زیرا به صورت آماده شده در سلول وجود دارند و هنگام نیاز اولین میانجی‌هایی هستند که آزاد می‌شوند.

هیستامین

هیستامین به میزان زیاد در بافت‌ها وجود دارد ولی ماست سل‌ها بیشترین مقدار آن را دارا هستند. علاوه

فصل ۲

التهاب حاد و مزمن

سیستم انعقادی تنگاتنگ هم عمل می کنند. التهاب باعث صدمه به آندوتلیوم شده که خود باعث فعال شدن سیستم انعقادی می شود. به علاوه فعال شدن آبشارهای سیستم انعقادی با اثر ترومبین می تواند التهاب را شدت بخشد.

متابولیت های اسید آراشیدونیک

پروستاگلاندین ها، لکوترین ها و لیپوکسین ها خود میانجی های مهم التهاب و از متابولیت های اسید آراشیدونیک به حساب می آیند. این میانجی ها که به ایکوزانوئید نیز معروفند به صورت هورمون هایی با طول اثر کوتاه عمل می کنند. دو مسیر لیپوکسیژناز و سیکلواکسیژناز برای تبدیل اسید آراشیدونیک به این فرآورده ها وجود دارد. چرخه سیکلواکسیژناز دارای دو آنزیم شروع کننده اولیه است که یکی COX-1 و دیگری COX-2 است. سرانجام این چرخه تولید پروستاگلاندین های مختلف، پروستاگلندین و ترومبوکسان ها است. پروستاگلندین يك گشادکننده عروقی است و علاوه بر آن از تجمع پلاکت ها جلوگیری می کند و اثر سایر میانجی ها را در افزایش نفوذپذیری رگ تقویت می کند. پروستاگلاندین ها در پاتوژنز درد و تب نیز دخیل هستند. آنزیم COX-1 علاوه بر تولید میانجی های دخیل در التهاب برای هوموستاز و کارکرد طبیعی بدن نیز لازم است ولی COX-2 بیشتر میانجی هایی را تولید می کند که هدف آنها ایجاد التهاب است.

مسیر دیگر برای متابولیسم اسید آراشیدونیک، مسیر لیپوکسیژناز است. لیپوکسین ها و لکوترین ها محصول این چرخه هستند. لکوترین B₄ يك ماده کموتاکتیک بوده و فعال کننده نوتروفیل هاست. در تولید لیپوکسین ها معمولاً بیش از يك سلول نقش دارد. لیپوکسین A₄ و B₄ با اثر لیپواکسیژناز پلاکت بر روی لکوترین های تولید شده به وسیله نوتروفیل به وجود می آیند.

آزاد شدن هیستامین را تسهیل کند. قطعات شکسته شده کمپلمان مثل C3a و C5a که به آنها آنافیلاتوکسین می گویند مانند ماست سل ها در پدیده آنافیلاکسی شرکت دارند. C5a يك عامل مهم کموتاکتیک است که باعث چسبیدن، کموتاکسی و فعال شدن لکوست ها می شود. C3b به عنوان آپسونین عمل کرده و فاگوسیتوز را تسهیل می کند. پس:

• C3a و C5a: آنافیلاتوکسین

• C3b: آپسونین

• C5a: کموتاکتیک

سیستم کینین: سیستم کینین به وسیله آنزیم کالیکرئین می تواند يك پروتئین پلازما را به نام کینینوژن را به پپتیدهای مؤثر بر سیستم عروقی تبدیل کند. فعالیت سیستم کینین باعث تولید برادی کینین می شود که باعث افزایش نفوذپذیری عروقی شده و نیز با گشادکردن عروق و انقباض عضلات صاف باعث درد در بافت می شود. سیستم کینین با سیستم انعقادی در ارتباط نزدیک است.

سیستم انعقادی: در بین مولکول های مختلف موجود در سیستم انعقادی ترومبین به صورت پلی بین این سیستم و فرآیند التهاب عمل می کند. فاکتور XII فعال علاوه بر القای لخته می تواند سیستم فیبرینولیزی را فعال کند. مولکول فعال کننده پلازمینوژن با فعال کردن پلازمینوژن باعث تولید پلازمین می شود. پلازمین در لیز کردن لخته بسیار مهم است. علاوه بر این، پلازمین می تواند مولکول C3 را نیز بشکند و آن را تبدیل به اجزای فعال کمپلمان کند. قطعات فیبرین خرد شده توانایی افزایش نفوذپذیری عروقی را دارا هستند. در ضمن، این پلازمین می تواند فاکتور هاگمن را نیز فعال کند. فاکتور هاگمن (XII) فعال شده می تواند ۴ سیستم مرتبط با التهاب را فعال کند: ۱- سیستم کینین، ۲- سیستم انعقادی، ۳- سیستم فیبرینولیزی و ۴- سیستم کمپلمان. با توجه به مطالب ذکر شده می توان گفت که التهاب و

GBS پاتولوژی

اسید آراشیدونیک:

در مسیر لیپوآکسیژناز

لکوترین‌ها ← کموتاکسی
لیوکسین ← مهار کموتاکسی

در مسیر سیکلوآکسیژناز ← پروستاگلاندین‌ها ← ترومبوکسان

نکته

سایتوکاین‌های فاز:

• حاد: TNF و IL-1

• مزمن: IFN- γ و IL-12

اکسید نیتريك

این مولکول کوچک در گشاد کردن عروق و شل کردن عضلات صاف دور عروق نقش مهمی دارد. NO از اسید آمینه آرژینین ساخته می‌شود و طی مدت کوتاهی اثر آن از بین می‌رود. آنزیمی که ساخته شدن NO را کاتالیز می‌کند، نیتريك اکسید سنتاز نام دارد که دارای ۳ نوع متفاوت است: ۱- نوع اندوتلیالی، ۲- نوع نورونی و ۳- نوع قابل تحريك که این نوع آخر است که در هنگام التهاب فعال شده و باعث اثرات گفته شده بر عروق می‌شود.

رادیكال‌های آزاد اکسیژن

این مواد پس از مواجهه لکوسیت‌ها با میکروب‌ها یا مواد خارجی ترشح می‌شود که علاوه بر اثر ضد میکروبی می‌توانند به بافت نیز صدمه برسانند. یکی از این موارد، آسیب به سلول‌های اندوتلیال است که باعث افزایش نفوذپذیری عروق می‌شود. علاوه بر آن، این مواد می‌توانند آنتی پروتئازها مثل -آنتی تریپسین را غیر فعال کنند که باعث زیاد شدن فعالیت پروتئاز شده، آسیب به سلول‌ها و ماتریکس خارج سلولی را افزایش می‌دهد. بدن برای مقابله با این رادیكال‌های آزاد دارای سیستم‌های دفاعی متفاوتی است که مهم‌ترین آنها را ذکر می‌کنیم: ۱- سرولوپلاسمین سرم، ۲- ترانسفرین، ۳- آنزیم سوپراکسید دیس موتاز، ۴- کاتالاز و سرانجام ۵- گلوتاتیون پراکسیداز.

سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها

از میان این میانجی‌ها TNF و IL-1 از بقیه مهم‌تر به نظر می‌رسند. این دو اکثراً به وسیله ماکروفاژها تولید می‌شوند و با اثر بر آندوتلیوم باعث مهاجرت لکوسیت‌ها به داخل بافت می‌شوند به علاوه، این دو فیبروبلاست‌ها را تحريك کرده و باعث تولید کلاژن می‌شوند. این میانجی‌ها اثرات ناخوشایندی نیز دارند که در کل به آنها واکنش‌های فاز حاد گفته می‌شود که عبارتند از: تب، خواب‌آلودگی، کاهش اشتها و پدیدار شدن پروتئین‌های فاز حاد.

کموکاین‌ها جلب لکوسیت‌ها به محل التهاب را تحريك می‌کنند و علاوه بر آن مهاجرت طبیعی سلول‌ها را در بافت کنترل می‌کنند.

فصل ۲

التهاب حاد و مزمن

التهاب فیبرینی

اگر آسیب شدیدتر شود و نفوذپذیری عروق بیشتر شود مولکول‌های بزرگتری مثل فیبرینوژن از سد عروقی عبور می‌کنند و در بافت رسوب کرده و تشکیل فیبرین می‌دهند. این التهاب مشخصه پوشش‌های حفرات بدن است مثل منتر یا پری کارد. از نظر بافت‌شناسی، فیبرین به صورت يك شبکه ائوزینوفیل و یا گاهی مثل يك لخته بی شکل تظاهر می‌یابد.

التهاب چرکی

این التهاب با ایجاد ماده‌ای به نام چرك مشخص می‌شود که خود متشکل از نوتروفیل، سلول‌های نکرورز شده و مایع ادم است. این حالت بیشتر در درگیری با باکتری‌های چرك‌زا به وقوع می‌پیوندد. يك مثال خوب این نوع التهاب، آپاندیسیت حاد است. آبسه‌ها تجمع چرك در داخل يك بافت است که به‌خاطر التهاب در يك فضای بسته ایجاد می‌شود. در مرکز آبسه لکوسیت‌های نکرورز شده و سلول‌های بافتی تجمع می‌یابند.

زخم

زخم حاصل کنده‌شدن بافت نکرورز شده التهابی است که باعث به‌وجود آمدن يك نقص در محل و یا سوراخ‌شدگی سطح يك ارگان یا بافت می‌شود. زخم اکثراً در غشای مخاطی و یا در بافت زیر جلدی در پاها دیده می‌شود. از مثال‌های مهم این نوع التهاب، زخم معده و زخم اثنی عشر را می‌توان نام برد.

پیامدهای التهاب حاد

به طور کل التهاب حاد می‌تواند یکی از سه پی‌آمد زیر را داشته باشد:

۱- **بهبودی کامل:** که در حالت ایده‌آل واکنش‌های التهابی باعث سرکوب عفونت و یا خنثی کردن آسیب می‌شوند و بافت به حالتی مانند قبل از رخداد باز می‌گردد.

۲- **ترمیم به‌وسیله جایگزینی با بافت همبندی (فیبروز):** این حالت در بافت‌هایی رخ می‌دهد که توانایی تکثیر را ندارند یا در مواردی که اگزودای فیبرینی زیادی تشکیل شده است.

۳- **ایجاد التهاب مزمن:** این اتفاق زمانی می‌افتد که مکانیسم‌های التهاب حاد نمی‌توانند با محرك آسیب‌زا مقابله کامل کنند و این محرك باقی می‌ماند و مدت زمان زیادی از آن می‌گذرد و التهاب به فاز مزمن کشیده می‌شود.

نهایت التهاب حاد ← برطرف شدن و ترمیم

ایجاد اسکار

ایجاد التهاب مزمن

الکوهای مورفولوژیک التهاب حاد

علاوه بر تغییرات عروقی و آمدن لکوسیت‌ها که در بین تمامی حالات حاد مشترك هستند چند حالت خاص از نظر مورفولوژیکی نیز در التهاب حاد دیده می‌شود که در اینجا به بررسی آن می‌پردازیم.

التهاب سروزی

این التهاب با خروج يك ماده رقیق مشخص می‌شود که بستگی به اندازه آسیب وارد شده دارد. منشاء این مایع از پلاسما یا ترشحات سلول‌های مزوتلیال است که فضاهای پریتوئن، پلورا یا پری‌کارد را پوشانده‌اند. تاول پوستی مثال بارزی از این نوع التهاب است.

GBS پاتولوژی

التهاب مزمن

التهاب مزمن، التهابی است که مدت زمان زیادی (چند هفته تا چند ماه) طول می کشد که در خلال آن التهاب فعال، تخریب بافتی و تلاش برای ترمیم به صورت همزمان با هم در حال رخ دادن هستند. این نوع التهاب را در بیماری های شایعی مثل آرتریت روماتوئید، آترواسکلروز، سل و بیماری های مزمن ریوی شاهد هستیم.

دلایل التهاب مزمن

التهاب مزمن در شرایط زیر به وقوع می پیوندد:

۱- عفونت پایدار به وسیله عواملی مثل سل، تریپونما پالیدوم و بعضی ویروس ها، قارچ ها و انگل ها. وجود این عوامل باعث حالتی در بدن می شود که به آن افزایش حساسیت نوع تأخیری می گویند.

۲- مواجهه مستمر با مواد آسیب زا: مواد آسیب زا چه داخلی باشند چه خارجی می توانند باعث التهاب مزمن شوند. آترواسکلروز و سیلیکوزیس می توانند مثال هایی برای این دو حالت باشند.

۳- بیماری های خودایمنی: مثال این حالت بیماری هایی از قبیل آرتریت روماتوئید و لوپوس است.

تظاهرات مورفولوژیکی

در التهاب مزمن بر خلاف التهاب حاد، سلول های اصلی شرکت کننده، سلول های تک هسته ای شامل ماکروفاژها، لنفوسیت ها و پلازما سل ها هستند. از دیگر مشخصات این نوع التهاب، تخریب بافت ها به خاطر حضور مستمر این سلول هاست به علاوه، تلاش برای ترمیم به وسیله بافت همبندی باعث ساخته شدن عروق جدید و نیز فیبروز می شود.

ارتشاح سلول های تک هسته ای

ماکروفاژها مهم ترین سلول های دخیل در التهاب مزمن هستند که از دسته سلول های سیستم فاگوسیتوز کننده تک هسته ای به شمار می روند. این سیستم که گاهی به آن سیستم رتیگولو اندوتلیال نیز می گویند شامل سلول های مونوسیتی خون و ماکروفاژهای بافتی است. ماکروفاژها در قسمت های مختلف بدن نام های متفاوتی دارند.

ماکروفاژها:

- در CNS: میکروگلیال
- در ریه: ماکروفاژهای آلونولی
- در کبد: سلول کوپفر
- در طحال: هیستوسیت سینوسی
- در گره لنفاوی: هیستوسیت سینوسی

سلول های لنفوسیت T با ترشح $\text{IFN-}\gamma$ باعث فعال شدن ماکروفاژها می شوند. فعال شدن ماکروفاژ بدین معنی است که آنها افزایش سایز پیدا کرده، سطح آنزیم های لیزوزومی در آنها افزایش می یابد، متابولیسم سلولی بالا می رود و توانایی فاگوسیتوز کردن و کشتن میکروب ها زیاد می شود. ماکروفاژهای فعال شده میانجی های شیمیایی زیادی تولید می کنند.

در حین التهاب مزمن ماکروفاژها به چند دلیل مختلف در بافت زیاد می شوند. یکی از آنها حرکت مونوسیت های خونی به سمت محل آسیب و تبدیل شدن به ماکروفاژ است. حالت دیگر تکثیر ماکروفاژهایی است که در بافت حضور دارند و سرانجام عدم خروج ماکروفاژها از بافت که به تجمع هر چه بیشتر آنها در محل آسیب کمک می کند. لنفوسیت ها در واکنش های ایمنی وابسته به آنتی بادی یا تخریب سلولی به محل آسیب کشیده می شوند. سیتوکین های ترشح شده از ماکروفاژها مثل TNF و IL-1 حرکت آنها را به سمت محل آسیب تقویت می کند.

اگزوزینوفیل ها بیشتر به وسیله کموکاین مربوط به

فصل ۲

التهاب حاد و مزمن

اثرات سیستمیک التهاب

تغییراتی که در حین التهاب به وقوع می‌پیوندند در کل به نام پاسخ مرحله حاد شناخته می‌شوند این حالت شامل رخدادهایی است که در اینجا به ذکر آنها می‌پردازیم:

۱- تب: تب به علت وجود مولکول‌هایی به نام پایروژن به وجود می‌آید که با اثر به روی هیپوتالاموس باعث ایجاد تب می‌شوند.

۲- پروتئین‌های مرحله حاد: پروتئین‌هایی مثل CRP، فیبرینوژن و پروتئین آمیلوئید سرمی نوع A (SAA) مثال‌های واضحی برای این مرحله هستند. اینها معمولاً اعمال مختلفی را به عهده دارند که از آن میان می‌توان اُپسونیزاسیون میکروب‌ها و تغییر مسیر لیپوپروتئین‌ها را نام برد. علاوه بر این حالات، اتفاقات مهمی که در بدن می‌افتد مثل تغییر سرعت رسوب گلوبول‌های قرمز و نیز ایجاد آمیلوئیدوز را نیز به این پروتئین‌ها نسبت می‌دهند.

۳- لکوسیتوز: بسته به نوع عاملی که باعث التهاب شده سلول‌های لکوسیتی افزایش می‌یابند. لکوسیتوز ممکن است از نوع نوتروفیلی (عفونت باکتریایی) یا لنفوسیتوز (درگیری ویروسی) و یا ائوزینوفیلی (در حساسیت) باشد.

خود به نام ائوتاکسین به محل آسیب می‌آیند. این سلول‌ها دارای گرانول‌هایی حاوی پروتئین‌های اصلی و پروتئین‌های کاتیونی هستند که اثر قوی بر روی انگل‌ها داشته ولی می‌توانند به بافت نیز آسیب شدیدی برسانند. ماست سل‌ها در اکثر بافت‌ها وجود دارند و هم در التهاب حاد و هم در التهاب مزمن نقش دارند. گیرنده‌های FCER1 آنها با چسبیدن به IgE در التهاب حاد نقش اساسی دارد. علاوه بر آن ماست سل‌ها با ترشح سیتوکین‌هایی که در فیبروز مؤثر هستند، در التهاب مزمن نیز نقش دارند.

التهاب‌های گرانولومایی

التهاب گرانولومایی یک حالت خاص از التهاب مزمن است که در آن تجمع ماکروفاژهایی را می‌بینیم که از نظر مورفولوژیکی حالت سلول‌های اپی‌تلیال را به خود گرفته‌اند. بیماری سل واضح‌ترین مثال برای این نوع التهاب است. سلول‌های شبه اپی‌تلیالی دارای سیتوپلاسم صورتی رنگ هستند و مرز بین سلولی در آنها از بین رفته است. گرانولوما به دو شکل عمده دیده می‌شود که اساس طبقه‌بندی آنها، نوع سلول‌های غول‌آسای موجود در گرانولوماست، اگر هسته‌های این سلول‌ها در اطراف آن و به صورت نعل اسبی قرار بگیرند به آن نوع لانگ هانس می‌گویند ولی اگر هسته‌ها به صورت تصادفی در داخل سلول پخش شده باشند، به آن نوع جسم خارجی می‌گویند. سردسته گرانولوم‌های ایمنی، گرانولوم‌هایی است که در اثر باسیل سل ایجاد می‌شوند. در این بیماری به گرانولوم، توبرکل گفته می‌شود و به طور کلاسیک با حضور نکروز پنیری (کازئوز) مشخص می‌شود. نکروز پنیری در سایر بیماری‌های گرانولومی نادر است.

نکروز پنیری ≈ سل

پرسش‌های فصل ۲

الف (P-selection)	ب (Proteoglycan)
ج (Integrin)	د (Fibronectin)
۵- منشأ سلول‌های ژانت در واکنش آماسی گرانولوماتوز کدام یک از سلول‌های زیر می‌باشد؟ الف) سلول‌های آندوتلیوم رگ ب) ماکروفاژ ج) فیبروبلاست د) سلول‌های اپی‌تلیالی	
۶- نقش ضدالتهابی آسپیرین و ایندومتاسین وابسته به کدام یک از مکانیسم‌های زیر است؟ الف) مهار ماست سل‌ها در تولید آمین‌های مؤثر بر عروق ب) مهار تولید لکوترین‌ها از ماکروفاژها ج) مهار مسیر سیکلواکسیژناز در متابولیسم اسید آراشیدونیک د) مهار تولید PAF و INT-۱ و اتساع عروقی	
۷- در جریان فعال‌سازی و فراخوانی لوکوسیت‌ها کدامیک از مراحل زیر در مرحله نخست صورت می‌گیرد؟ الف) adhesion ب) diapedesis ج) migration and rolling د) chemotaxis	
۸- اتساع رگی که یک واقعه زودرس در جریان آماس است به واسطه کدام دسته از واسطه‌های شیمیایی زیر اتفاق می‌افتد؟ الف) C5a، C3a، برادی‌کینین ب) متابولیت‌های اکسیژن، لکوترین B ₄ و PAF ج) هیستامین - پروستاگلاندین‌ها و اکسید نیتریک د) IL-۱، TNF و لکوترین E ₄ و D ₄	
۹- پدیده آماس در تاول سوختگی‌های سطحی، کدام یک از واژه‌های زیر آسیب‌شناسی آن را بیان می‌کند؟	
۱- کدام یک از زوج موارد زیر در واکنش سلولی التهاب صحیح است؟ الف) فاکتور پلاکتی برای چسبندگی به سلول‌های آندوتلیال: تسهیل کننده Rolling ب) Integrin (Low affinity state): مهار کننده Rolling ج) Selectin: تسهیل کننده چسبندگی لوکوسیت به جدار رگ د) TNF-a و IL-۱ - مهار کننده فاگوسیتوز	
۲- کدام یک از ترکیبات زیر در طول غشاء سلولی قرار داشته و در داخل سلول به اسکلت سلولی و در خارج سلول به Heparan sulfate متصل می‌گردد؟ الف) Fibronectin ب) Syndecan ج) Laminin د) Integrin	
۳- در بیوپسی ریه‌ی مرد ۴۸ ساله‌ای مبتلا به تب و سرفه‌های مزمن ضایعاتی مشاهده شده که پاتولوژیست آن را به عنوان آماس گرانولوماتوز تشخیص داده است. در مورد این ضایعه کدامیک از گزینه‌های زیر نادرست است؟ الف) سردسته بیماری‌هایی که باید مدنظر قرار گیرند توپر کلوز است. ب) بیماری سارکوئیدوز نیز می‌تواند واکنش مشابهی ایجاد می‌کند. ج) گاهی نکروز کازئوز و سلول ژانت چند هسته‌ای نیز در ضایعه دیده می‌شود. د) سلول‌های درشت اپیتلیوئید از منشأ لنفوسیت‌های بزرگ گرانولر هستند.	
۴- کدام یک از مواد زیر بعد از خروج نوتروفیل‌ها از رگ و تثبیت آن در بافت برای ادامه فعالیت آن نقش دارد؟	

فصل ۲

التهاب حاد و مزمن

۱۴- کدام یک از موارد زیر از خصوصیات اصلی التهاب مزمن نیست؟

- (الف) تخریب بافتی
(ب) ارتشاح سلول‌های تک هسته‌ای
(ج) آریتم، گرمی و ادم بافتی
(د) آنژیوزنز و فیبروز

۱۵- افزایش کدام پروتئین فاز حاد اساسی تست ESR جهت ارزیابی پاسخ التهابی است؟

- (الف) Fibrinogen
(ب) Serum Amyloid A
(ج) CRP
(د) IL-6

(الف) Serous inflammation

(ب) Purulent inflammation

(ج) Fibro inflammation

(د) Abscess formation

۱۰- کدامیک از موارد زیر به عنوان عامل ساپروسور در التهاب هستند؟

- (الف) پروستاگلاندین I₂ (ب) لکوترین E₄
(ج) پروستاگلاندین E₂ (د) لیوکسین

۱۱- در جریان یک آماس، پرمناوبیلیتی (نفوذپذیری) عروقی افزایش یافته، آگزودای لکوسیتی و تعداد زیادی نوتروفیل داریم. این تظاهرات به نفع کدام یک از پترن‌های آماس در پاسخ به عوامل عفونی است؟

(الف) آماس گرانولوماتوز

(ب) آماس ساپوراتیو

(ج) پاسخ نکروزان

(د) پاسخ سیتوپرولیفراتیو

۱۲- در بیماری که با علائم تب، لکوسیتوز و افزایش ضربان قلب جهت تشخیص علت پروسه التهابی تحت بررسی است افزایش واضح ESR خون دیده می‌شود، افزایش ستتر کدام پروتئین کبدی اساسی این تست تشخیصی است؟

(الف) Prothrombin

(ب) Serum Amyloid

(ج) C- Reactive protein

(د) Fibrinogen

۱۳- سلول‌های التهابی غالب در عرض ۲۴ تا ۴۸ ساعت از آماس حاد کدامیک از موارد زیر است؟

- (الف) نوتروفیل‌ها (ب) مونوسیت‌ها
(ج) ائوزینوفیل‌ها (د) لنفوسیت‌ها

پاسخنامه فصل ۲

سؤال	گزینه	سؤال	گزینه
۱	ج	۹	الف
۲	ب	۱۰	د
۳	د	۱۱	ب
۴	د	۱۲	د
۵	ب	۱۳	ب
۶	ج	۱۴	ج
۷	ج	۱۵	الف
۸	ج		

فصل ۳

ترمیم سلولی و فیبروز

مرگ سلولی و تغییرات مکانیکی تکثیر سلول‌ها را تحریک می‌کند. در هنگام رشد سریع ممکن است طول زمان چرخه سلولی کاهش یابد ولی به‌طور معمول این رخداد بیشتر به علت تبدیل سلول‌های خاموش به سلول‌های در حال تکثیر است.

فعالیت تکثیری بافت‌ها

سیکل سلولی مراحل M ، G_2 ، S ، G_1 است. سلول‌های خاموش در حالتی به سر می‌برند که به آن G_0 می‌گویند. بافت‌ها ممکن است به‌طور عمده از سلول‌های خاموش تشکیل شده باشند ولی معمولاً مخلوطی از سلول‌های خاموش و در حال تقسیم را دارا هستند. بافت‌ها بر اساس این ویژگی به سه گروه اصلی تقسیم‌بندی می‌شوند:

۱- بافت‌های در حال تکثیر (Labile): در این بافت‌ها سلول‌ها به‌طور دائم در حال تقسیم‌شدن هستند و سلول‌های جدیدی جای سلول‌های قدیمی و یا از بین رفته را می‌گیرند. از این میان می‌توان بافت مخاطی پوشاننده تمام غدد ترشحی را نام برد. در اکثر موارد در

توانایی بدن برای ترمیم بافت آسیب‌دیده و جایگزینی سلول‌های مرده بعد از التهاب ضروری به نظر می‌رسد. بعد از اینکه در بدن آسیبی به‌وجود آمد سلسله اتفاقاتی رخ می‌دهد که هدف آنها آماده‌کردن سلول‌ها برای تکثیر است. در این رابطه دو تعریف پاتولوژیک وجود دارد، یکی بازسازی است که به معنای دوباره ساختن سلول‌های از بین رفته است و دیگری التیام است که در آن ممکن است بافت اولیه دوباره ساخته شود ولی همراه با رسوب کلاژن و تشکیل زخم است. بازسازی نیازمند این است که چارچوب بافت سالم باقی مانده باشد ولی بر عکس آن التیام هنگامی است که ماتریکس خارج سلولی کاملاً تخریب شده و بافت کلاژن جدید به‌جای آن به کار می‌رود.

کنترل تکثیر طبیعی سلول‌ها و رشد بافتی

در بافت‌های بالغ اندازه طبیعی سلولی با میزان تکثیر، تمایز و مرگ به‌وسیله آپوپتوز در بین سلول‌ها تعیین می‌شود. بسیاری از شرایط پاتولوژیک مثل آسیب،

GBS پاتولوژی

این بافت‌ها سلول‌ها از تمایز سلول‌های بنیادی منشاء می‌گیرند.

۲ - **بافت‌های خاموش (Stable):** این بافت‌ها معمولاً تکثیر کمی دارند. با وجود این در هنگام نیاز می‌توانند شروع به تکثیر کرده و بافت‌های آسیب دیده را بازسازی کنند. از این میان، سلول‌های پارانشیم کبد، کلیه، پانکراس، آندوتلیال، فیبروبلاست و عضله صاف را می‌توان نام برد.

۳ - **بافت‌های بدون تکثیر (Permanent):** از بین بافت‌های بدن، نورون‌ها و سلول‌های عضله قلب مثال‌های بارزی برای این گروه از بافت‌ها هستند. با اینکه سلول‌های عضله مخطط تکثیر نمی‌شوند ولی دارای سلول‌های اقماری هستند که در هنگام آسیب می‌توانند تا حدی به جبران آسیب کمک کنند.

سلول‌های بنیادین

سلول‌های بنیادین به خاطر توانایی بالای تکثیر و نیز تکثیر غیر قرینه بسیار مشهور هستند. تکثیر غیر قرینه بدین معنی است که سلول‌های دختر حاصل از تکثیر سلول‌های بنیادین مثل هم نیستند بلکه یکی دوباره خود سلول بنیادین را می‌سازد و دیگری به سمت تمایز بیشتر پیش می‌رود.

سلول‌های بنیادین به دو نوع کلی جنینی و موجود در افراد بالغ تقسیم بندی می‌شوند. سلول‌های بنیادین نقش مهمی در بازسازی بافت‌های مختلف بدن دارند که از این میان کبد از همه بیشتر مطالعه شده است.

حضور سلول‌های بنیادی

در مغز ← در ناحیه ساب‌ونتریکولار و شکنج دندان‌های در پوست ← در ناحیه برجسته فولیکول مو در قرنیه ← در ناحیه لیمبوس

فاکتورهای رشد

فاکتورهای رشد زیادی در بدن وجود دارد که ممکن است بر یک نوع سلول یا تعداد زیادی سلول اثر گذار باشند. چند مورد از مهم‌ترین آنها را بیان می‌کنیم. فاکتور رشد اپی درمی (EGF) و فاکتور رشد تغییردهنده آلفا (TGF α): این دو فاکتور به خانواده EGF تعلق دارند و دارای یک گیرنده مشترک هستند. EGF برای سلول‌های اپی‌تلیال گوناگون، سلول‌های کبدی و نیز فیبروبلاست‌ها اثر میتوژنیک دارد. TGF α نیز اثرات مشابهی دارد.

فاکتور رشد هپاتوسیتی (HGF): این فاکتور رشد بر اکثر سلول‌های اپی‌تلیال اثر میتوژنیک دارد که از این میان هپاتوسیت‌ها را می‌توان نام برد. علاوه بر سلول‌های کبدی، اپی‌تلیوم مجاری صفراوی، اپی‌تلیوم ریه‌ها و غدد شیری نیز به وسیله این فاکتور رشد تحریک می‌شوند.

فاکتور رشد اندوتلیوم عروقی (VEGF): این فاکتور رشد محرک ایجاد عروق جدید در افراد بالغ است. زیر گونه‌های C و D آن با اتصال به گیرنده‌های VEGFR-3 در تولید عروق لنفاوی جدید نیز مؤثر هستند.

فاکتور رشد حاصل از پلاکت (PDGF): این فاکتور رشد باعث مهاجرت و تکثیر فیبروبلاست‌ها، عضلات صاف و مونوسیت‌ها می‌شود.

فاکتور رشد فیبروبلاستی (FGF): این فاکتور رشدی اعمال گوناگونی را بر عهده دارد که از آن میان می‌توان تشکیل عروق جدید، ترمیم زخم‌ها، نمو سلولی و هماتوپوئز را نام برد.

TGF- β : این فاکتور رشد مهارکننده اکثر سلول‌های اپی‌تلیال و لکوسیت است و اثر تحریکی بر تکثیر فیبروبلاست‌ها و عضله صاف دارد. همچنین دارای خواص ضدالتهابی است.

فصل ۳

ترمیم سلولی و فیبروز

دوباره روشن شوند.

سایتوکاین‌های TNF و IL-6 در مرحله بین G1 و G0 اثر مهمی دارند و بعد از آنکه سلول به مرحله G1 رسید HGF و TGF- α نقش محرك رشد را بر عهده می‌گیرند. برای جلوگیری از رشد بیش از حد فاکتورهای TGF- β واکتوپین^۱ نقش اساسی را بر عهده دارند.

ماتریکس خارج سلولی

رشد، حرکت و تمایز سلول در کنار ماکرومولکول‌های ماتریکس خارج سلولی (ECM) صورت می‌گیرد. ECM در نگه‌داری فاکتورهای رشد برای سلول‌ها نقش مهمی دارد. سه گروه از ماکرومولکول‌ها در تشکیل ECM نقش دارند: ۱- پروتئین‌های ساختاری فیبری مثل کلاژن و الاستین ۲- گلیکوپروتئین‌های چسبناک ۳- پروتئوگلیکان و اسید هیالورونیک.

این مولکول‌ها را می‌توان به دو دسته کلی ماتریکس بین سلولی و غشای پایه تقسیم کرد.

مورد اول از کلاژن فیبریلی و غیر فیبریلی، الاستین، فیبرونکتین، پروتئوگلیکان، هیالورونات و غیره تشکیل شده است. غشای پایه به وسیله سلول‌های اپی‌تلیال و سلول‌های مزانشیمی سنتز شده در ارتباط نزدیک با سلول‌ها قرار دارد و از کلاژن غیر فیبریلی (تیپ ۴) به همراه لامینین، هپاران سولفات، پروتئوگلیکان و بقیه گلیکوپروتئین‌ها تشکیل شده است.

کلاژن مهم‌ترین پروتئین موجود در حیوانات است و در ECM همه ارگان‌های چند سلولی وجود دارد. برای ایجاد این مولکول ویتامین C لازم است. الاستین نیز نقش بسیار مهمی دارد و نقص آن (سندرم مارفان) مشکلات قلبی عروقی زیادی به وجود می‌آورد.

1 - Activin

مکانیسم‌های پیام‌رسانی در رشد سلولی

تمامی فاکتورهای رشد، اثر خود را پس از اتصال به گیرنده‌هایشان اعمال می‌کنند. اتصال به گیرنده به دو حالت بر رشد سلولی اثر می‌گذارد. یکی از آنها اثر بر روی نسخه برداری از DNA و دیگری اثر بر مولکول‌های موجود در چرخه سلولی است. در مورد چگونگی انتقال فاکتور رشد تا گیرنده، سه حالت مختلف وجود دارد:

پیام‌رسانی اتوکراین (تأثیر بر خود سلول): این شیوه پیام‌رسانی نقش مهمی در بازسازی کبد، تکثیر لنفوسیت‌های تحریک‌شده و رشد بعضی از تومورها دارد. پیام‌رسانی پاراکراین (تأثیر بر سلول‌های اطراف): این حالت در ترمیم زخم‌ها که در آن پیام‌هایی به صورت پاراکراین به سلول‌های مجاور (فیبروبلاست‌ها) می‌رسد نقش مهمی ایفا می‌کند.

پیام‌رسانی اندوکراین: هورمون‌هایی که با انتقال در بدن از طریق سیستم گردش خون به بافت هدف اثر می‌گذارند، از این شیوه برای انتقال استفاده می‌کنند.

مکانیسم بازسازی بافتی

در اینجا برای مثال بازسازی کبد را بحث می‌کنیم.

در جوندگان اگر هفتاد درصد از کبد را برداریم باز هم می‌توانند آن را بازسازی کنند. باید توجه داشت که در هنگام بازسازی، کبد به حالت لوب‌های قبل خود باز نمی‌گردد بلکه لوب یا لوب‌های باقی‌مانده به صورت جبرانی رشد می‌کنند تا عملکرد گذشته کبد را باز یابی کنند. تقریباً همه سلول‌های کبدی در هنگام بازسازی شروع به تقسیم می‌کنند و چون در کل سلول‌های خاموشی هستند، چندین ساعت طول می‌کشد تا وارد چرخه سلولی شوند و به فاز S برسند. برای این کار بیش از ۷۰ ژن مختلف باید

GBS پاتولوژی

ECM غشای پایه کلاژن غیر فیبریلی نوع IV و لامینین - هپاران سولفات
ماتریکس بینابینی کلاژن فیبریلی و غیر فیبریلی - فیبرونکتین - الاستین - پروتئوگلیکان - هیالورونات

انواع کلاژن رشته‌ای: نوع ۱-۲-۳-۵
غشای پایه: نوع ۴
دیسک بین مهره‌ای: نوع ۹
اتصالات درم و اپی درم: نوع ۸

انواع VEGF A: تحریک آنژیوژنز
B: واسکولوژنز در جنین
C و D: آنژیوژنز و لنفانژیوژنز

رشد کرده و بافت خاصی که مشخصه ترمیم است را به وجود می آورند که به آن بافت گرانولاسیون یا جوانه‌ای می گویند. این بافت حالتی گرانولار، ادماتوز صورتی رنگ دارد و در آن عروق جدید در حال ساخت می کنند.

آنژیوژنز

آنژیوژنز به ایجاد عروق جدید در یک فرد بالغ گفته می شود. این اتفاق می تواند به وسیله سلول های پیش ساز آندوتلیالی رخ دهد (واسکولوژنز) و یا اینکه از عروقی که از قبل وجود داشته اند، منشاء می گیرد (آنژیوژنز). فاکتورهای رشد زیادی در این فرآیند دخیل هستند که از میان آنها انواع VEGF ها و گیرنده های آن نقش بسیار مهمی دارند.

نکته

- بیشترین گلیکوپروتئین غشای پایه لامینین
- سندرم اهلرز - دانلوس و استئوژنز ایمپرکتا از بیماری های ژنتیکی نقص کلاژن است.

ترمیم، زخم و فیبروز

همان گونه که در قبل نیز اشاره شد، بازسازی یعنی اینکه ساختار بافتی کاملاً مشابه بافت تخریب شده باشد ولی ترمیم مانند وصله زدن است و از این رو کاملاً بدون نقص نیست. ترمیم در شروع التهاب (۲۴ ساعت بعد از آسیب) آغاز می شود و اگر بازسازی خوب صورت نگیرد، فیبروبلاست ها و سلول های آندوتلیال شروع به

فصل ۳

ترمیم سلولی و فیبروز

تشکیل زخم

سه فرایند در ایجاد زخم نقش دارند:

۱- مهاجرت و رشد فیبروبلاست‌ها

۲- ایجاد ماتریکس خارج سلولی

۳- بازآرایی بافتی. سنتز کلاژن به وسیله فیبروبلاست‌ها از ۳ تا ۵ روز بعد از آسیب ایجاد می‌شود و هنگامی که زخم بالغ می‌شود بافت گرانولاسیون کم‌کم رنگ خود را از دست می‌دهد و عروق آن نیز کمتر می‌شوند. سرانجام با اثر هماهنگ آنزیم‌های تجزیه‌کننده بافتی و اثرات فیبروبلاست‌ها، بافتی با آرایش جدید به وجود می‌آید.

تشکیل شدن می‌باشد. در روز پنجم بافت گرانولاسیون تمام زخم را پر کرده است و عروق جدید با بیشترین سرعت خود در حال ایجاد شدن هستند. در هفته دوم هنوز تکثیر فیبروبلاست و رسوب کلاژن را شاهد هستیم و سرانجام در آخر ماه اول، زخم از بافت همبندی بدون سلول‌های التهابی تشکیل شده و اپی‌درم به طور کامل روی آن را پوشانده است. البته زوایای تلیالی درمی در محل زخم از بین رفته‌اند. ممکن است چند ماه طول بکشد تا زخم حداکثر قدرت خود را به دست آورد.

ترمیم زخم‌های ثانویه

این زخم‌ها در وضعیت بدتری نسبت به زخم‌های نوع اول به سر می‌برند و در آنها پاسخ التهابی شدیدتری را مشاهده می‌کنیم. میزان بافت گرانولاسیون ایجاد شده از حالت اول بیشتر است و میوفیبروبلاست‌ها برای «پدیده انقباض زخم» لازم هستند. در کل این حالت از ترمیم برخلاف حالت اول نمی‌تواند ساختار ابتدایی بافت را برگرداند و جای زخم واضح‌تر است.

فیبروز

فیبروز در بیماری‌های سیستمیک کاملاً شبیه به فیبروز در التهاب مزمن است. مثلاً در آرتریت روماتوئید که در آن ارتباط سلول‌های التهابی باعث تحریک فیبروز به صورت دائم می‌شود. در هیپاتیت نوع C و B نیز آسیب ایجاد شده باعث فیبروز می‌شود. همچنین در بیماری‌های ریه مثل آریستور، تحریک ماکروفاژها و تولید سایتوکاین‌های مختلف باعث رسوب کلاژن در بافت ریه می‌شود.

ترمیم زخم پوستی

ترمیم زخم‌های پوستی معمولاً در ۳ مرحله صورت می‌گیرد: ۱- التهاب ۲- بافت گرانولاسیون و ایجاد مجدد بافت اپی‌تلیال سطحی ۳- انقباض زخم، تولید ماتریکس خارج سلولی و بازآرایی بافتی. زخم‌های پوستی به طور کلاسیک به ۲ دسته اولیه و ثانویه تقسیم‌بندی می‌شوند که در اینجا به بررسی هر کدام به صورت مجزا می‌پردازیم.

ترمیم زخم‌های اولیه

راحت‌ترین مثال برای ترمیم زخم، زخم‌های تمیز و غیر عفونی هستند که به وسیله جراح ایجاد شده و با بخیه به هم نزدیک شده‌اند. این زخم‌ها را زخم‌های اولیه می‌گوییم.

در ۲۴ ساعت اول در این زخم‌ها نوتروفیل‌ها دیده می‌شوند. در روز سوم تقریباً همه نوتروفیل‌ها به وسیله ماکروفاژها جایگزین شده‌اند و بافت گرانولاسیون در حال

پاتولوژی GBS

پرسش‌های فصل ۳

ب) دیلاتاسیون عروق
ج) تزايد سلول‌های اندوتلیالی
د) ورود سلول‌های عضلانی صاف

۶- هیپوکسی از طریق فعالیت کدام یک از موارد زیر، باعث تحریک آنژیوژنز خواهد شد؟

الف) SNAIL (ب) MMP-۹
ج) HIF¹α (د) VHL

پاسخنامه فصل ۳

سؤال	گزینه
۱	الف
۲	ب
۳	ج
۴	الف
۵	ب
۶	ج

۱- کدام یک مهم‌ترین علت تأخیر در ترمیم زخم محسوب می‌شود؟

الف) عفونت (ب) سوء تغذیه
ج) خون‌رسانی ناکافی (د) جسم خارجی

۲- فراوان‌ترین گلیکوپروتئین در غشاء پایه چه نام دارد؟

الف) الاستین (ب) لامینین
ج) کلاژن نوع I و II (د) فیبرونکتین

۳- کدام یک از بافت‌های زیر در صورت آسیب مشابه، بیشترین ظرفیت رژنراسیون را دارد؟

الف) Kidney
ب) Endothelial Cells
ج) Oral Epithelium
د) Liver

۴- کدام یک از گزینه‌های زیر سلول پایدار (Stable) است؟

الف) سلول آندوتلیال عروق
ب) نورون
ج) سلول میوسیت قلبی
د) بافت پوششی ترانزیشنال

۵- اولین مرحله آنژیوژنز کدامیک از موارد زیر است؟

الف) مهاجرت سلول‌های اندوتلیالی

فصل ۴

اختلالات همودینامیک

آنزاک^۶ هم به خیز شدید و فراگیر همراه با تورم شدید پوست اشاره دارد. افزایش فشار مویرگی و کاهش فشار اسمزی کلوئیدی پلاسما می تواند منجر به افزایش مایع بینابینی شود. انسداد لنفاوی نیز می تواند زهکشی مایع را مختل کرده و باعث خیز شود. احتباس اولیه سدیم (به همراه آب) در بیماری های کلیوی هم می تواند ادم ایجاد کند. حال تمام موارد را توضیح می دهیم.

دلایل خیز:

- افزایش فشار هیدروستاتیک (مثل افزایش فشار سیاهرگی)
- انسداد لنفاوی (فیالریازیس)
- کاهش فشار اسمزی-کلوئیدی (هیپاتیت)
- احتباس سدیم و آب (آلدوسترونیسم)

هومئوستاز طبیعی مستلزم حفظ و یکپارچگی و سلامت جدار عروق و فشار داخل عروقی و اسمولاریته مایعات در محدوده فیزیولوژیک است. در صورت به هم خوردن آنها اختلالاتی مثل لخته شدن بی مورد خون (ترومبوز)، مهاجرت و جابه جایی لخته ها (آمبولی) و انسداد مسیر خون به وسیله لخته ها (انفارکتوس) و حتی ناتوانی در ایجاد لخته (خونریزی) به وجود می آید.

خیز^۱

این اصطلاح بر افزایش مایع موجود در فضای بینابینی دلالت دارد. جمع شدن مایع در حفرات بدن برحسب محل به نام های مختلف شامل هیدروتوراکس^۲، هیدروپریکارد^۳، هیدروپریتون^۴ (آسیت)^۵ خوانده می شود. اصطلاحات

- 1- Edema
- 2- Hydrothorax
- 3- Hydropericardium
- 4- Hydroperitoneum
- 5- Ascites

6- Anasarca

GBS پاتولوژی

۱- افزایش فشار هیدرواستاتیک مویرگی که معمولاً متعاقب افزایش فراگیر فشار سیاهرگی است و این در کسانی است که نارسایی احتقانی قلب راست دارند. با کاهش برون ده قلبی سیستم رنین- آنژیوتانسین باعث افزایش آلدوسترون و احتباس آب و سدیم می شود؛ ولی چون قلب نارساست، نمی تواند بار اضافی را تحمل کند که منجر به افزایش فشار سیاهرگی و خیز می شود.

۲- کاهش فشار اسمزی پلاسما که معمولاً در اثر کاهش آلبومین (شاید به علت سیروز کبد و سندرم نفروتیک) که باعث کاهش حجم پلاسما می شود و مثل مورد قبلی سدیم و آب احتباس می یابند.

۳- انسداد لنفاوی، اختلال در زهکشی که عوامل متعددی مثل فیلاریازیس^۱ (که باعث فیل پایی^۲ می شود) و متعاقب لنفادنکتومی در سرطان پستان می توانند باعث آن شوند.

۴- احتباس سدیم و آب: افزایش میزان سدیم و آب همراه آن باعث احتباس آنها درون بدن می شود که خود باعث افزایش میزان فشار هیدروستاتیکی و کاهش فشار اسمزی کلئیدی می شود که این مورد در گلو مرونفریت دیده می شود.

پرخونی و احتقان

پرخونی^۳ یک فرآیند فعال است که ناشی از افزایش جریان خون به علت گشادی سرخرگچه ای است و به علت اینکه خون آن حاوی اکسیژن است، آن منطقه قرمزتر می شود. احتقان^۴ یک فرآیند غیر فعال است که به علت اختلال در خروج خون سیاهرگی از یک بافت ناشی می شود و بافت رنگی آبی (کمبود) می دهد. احتقان و خیز به طور معمول با هم رخ می دهد.

سندرم نفروتیک ← دفع پروتئین
و کاهش فشار اسمزی
گلو مرونفریت ← احتباس سدیم و متعاقباً آب

ادم

-3 Hypesemia
-4 Congestion

-1 Fillariasis
-2 Elephantiasis

فصل ۴

اختلالات همودینامیک

که کمی از پتشی بزرگتر است و عموماً در اثر شکنندگی عروق ایجاد می‌شود.

(د) اکیموزه که هماتوم‌های بزرگ زیر پوستی (حدود ۲ cm) است.

(ه) انباشت‌های بزرگ خون در حفرات بدن مثل هموتوراکس، هموپریکارد و غیره که به علت انهدام سلول‌های قرمز خونی و رهاسازی بیلی‌روبین فرد دچار زردی می‌شود.

• نکته: اهمیت بالینی خونریزی به میزان و حجم از دست رفتن خون بستگی دارد؛ مثل خروج سریع کمتر از ۲۰ درصد حجم خون باعث مرگ نمی‌شود ولی کمی بیشتر از آن منجر به شوک ناشی از خونریزی می‌شود.

هموستاز و ترومبوز

هموستاز مجموعه‌ای از فرآیندهایی است که خون را مایع نگه می‌دارد. حالت عکس هموستاز، ترومبوز نام دارد که یک فرایند پاتوفیزیولوژیک است. هموستاز و هم ترومبوز هر دو به وسیله سه جزء عمومی شامل: دیواره رگ، پلاکت‌ها و آبشار انعقادی تنظیم می‌شود.

هموستاز طبیعی

این روند در زیر نشان داده شده است:
آزردگی دیواره رگی انقباض رگی سرخرگچه‌ها آزاد شدن عواملی مثل آندوتلین^۶ در معرض قرار گرفتن بستر سلولی که بسیار ترومبوز است، تجمع پلاکت‌ها و ایجاد تپیی

نکته

- در احتقان پسیو مزمن به علت ایستایی^۱ خون کم اکسیژن، هیپوکسی مزمن و تخریب یاخته‌های پارانشیمی و اسکار ایجاد می‌شود. خرابی سلول‌های قرمز خون باعث ایجاد ماکروفاژهای هموسیدرین‌دار می‌شود.
- سطح مقطع بافت پر خون، محتقن، خونریزی دهنده و خیس است. اگر این اتفاق در کبد بیفتد، کبد چرب و روشن می‌شود و نمای جوز هندی (Nutmeg) به خود می‌گیرد. البته در نوع حاد، سلول‌های کبدی نزدیک مرکز لوپول‌ها تخریب می‌شود.

خونریزی

عموماً تراوش خون به بیرون از رگ‌ها به علت پارگی رگ‌های خونی است که می‌تواند در احتقان مزمن رخ دهد که یک عامل تشدید کننده خونریزی در بالین، مجموعه‌ای از زمینه‌های ژنتیکی است. گرچه در رگ‌های بزرگ ضربه، آترواسکلروز یا عوامل نئوپلاستیک موجب خونریزی می‌شود.

انواع خونریزی‌ها به شرح زیر است:

(الف) هماتوم^۲: تجمع خون در بافت به نام هماتوم خوانده می‌شود.

(ب) پتشی^۳ (خونریزی منقوط) که معمولاً در اثر افزایش موضعی فشار و ترومبوسیتوپنی یا نقص فاکتورهای انعقادی همراهند.

(ج) پورپورا^۴ خونریزی‌های زیر پوستی ریز (۴-۵ mm)

-1 Stasis

-2 Hematoma

-3 Petechia

-4 Purpura

-5 Echymose

-6 Endothelin

GBS پاتولوژی

هموستاتیک^۱ (هموستاز اولیه) آزاد شدن عوامل بافتی فعالیت آبشار انعقادی ایجاد ترومبین.

ایجاد فیبرین و تور هموستاتیک (هموستاز ثانویه).

پس از این اقدامات عوامل تنظیم کننده در جهت مخالف شامل فعال کننده پلازمینوژن بافتی^۲، توپی هموستاتیک را محدود به محل آزار نگه می دارد. اجزای هموستاز طبیعی عبارتند از:

۱- آندوتلیوم: هر دو جنبه ضد ترومبوزی و پیش ترومبوزی را تعدیل می کند. اثرات ضد ترومبوزی را به سه بخش تقسیم می کنند.

بخش ضد ترومبوزی

الف) اثرات ضد پلاکتی اندوتلیوم دست نخورده مانع از تجمع پلاکت می شود، زیرا ECM به شدت ایجاد کننده ترومبوز است. در ضمن پروستاگلندین (PGI2) (و نیتریت اکساید (NO) مترشح از اندوتلیوم، چسبیدن پلاکت ها را به آندوتلیوم آزار ندیده مجاور مهار می کند.

ب) اثرات ضد انعقادی، با واسطه مولکول های شبه هیپارین (که همراه آنتی ترومبین ۳، فاکتور ۱۰ را غیر فعال می کند) و ترومبومدولین (که به طور غیر مستقیم پروتئین C را فعال می کند و پروتئین C فرآیند لخته سازی را به واسطه تخریب فاکتور های Va و VIIIa مهار می کنند)، عمل می کند.

ج) ویژگی های فیبرینولیتیک: آندوتلیوم فعال کننده بافتی پلازمینوژن (TPA) را می سازد.

ویژگی پیش ترومبوزی

این ویژگی مرتبط با عامل فون ویلبراند (vWF) است که فرآورده های طبیعی در پلازماست. سلول های آندوتلیال از طریق اتصال به عوامل Xa و XIa فعالیت کاتالیتیک این عوامل انعقادی را افزایش می دهند.

خلاصه اینکه: آندوتلیوم دست نخورده ضد ترومبوزی و آندوتلیوم آزار دیده پیش ترومبوزی است.

۲- پلاکت ها: پس از آسیب رگی پلاکت ها با ECM برخورد کرده و دستخوش تغییراتی می شوند مثل: الف) چسبیدن و تغییر شکل (که همراهی فاکتور vWF الزامی است).

ب) ترشح گرانول های α (حاوی سکلترین P، فیبرینوژن و ... و دلتا (متراکم) (حاوی ADP، ATP، Ca، هیستامین، سروتونین و اپی نفرین) که منجر به تقویت روند تجمع پلاکت ها می شود. Ca^{++} و عوامل انعقادی منتشره در مسیر درونی لخته سازی مهم است.

ج) تجمع (که به وسیله ADP و TXA2 به راه می افتد). در این مرحله دگر دسی چسبیده برای پلاکت ها اتفاق می افتد که شامل جوش خوردن و در هم فرو پیچیدن پلاکت ها است.

نکته

- ADP سبب القای تغییر شکل فضایی گیرنده های GpIIb-IIIa پلاکت می شود به گونه ای که می توانند به فیبرینوژن متصل شود.

نکته

- بیماری ون ویلبراند به دلیل کمبود vWF (فاکتور ون ویلبراند)
- بیماری برنارد سولیر به دلیل کمبود گلیکوپروتئین (GPIb) Ib
- ترومبواستنی گلاتزمن به دلیل کمبود گلیکوپروتئین (GPIIb) IIb

1- Thrombogenic Plug

2- Tissue Plasminogen Activator

3- Stasis

فصل ۴

اختلالات همودینامیک

در آزمایشگاه پاتولوژی

دو فاکتور PT (زمان پروترومبین) و PTT (زمان نسبی پروترومبین) جهت بررسی مسیرهای انعقاد به ترتیب خارجی و داخلی مورد استفاده قرار می گیرند:

بررسی فاکتورهای ۲، ۵، ۷ و ۱۰ در PT

بررسی فاکتورهای ۲، ۵، ۸، ۹، ۱۰ و ۱۱ در PTT

PT نسبت به اثرات ضدانعقادی کومادین حساس است و PTT به اثرات ضدانعقادی هپارین.

ترومبوز

ترومبوز نقطه عکس هموستاز طبیعی است. عوامل ایجادکننده آن را اصطلاحاً تریاد ویرشو^۱ گویند و عبارتند از:

۱ - آسیب اندوتلیال: مهم ترین عامل است و به ویژه در قلب و گردش خون سرخرگی مثلاً انفارکتوس میوکارد و در محل هایی که ضربه و یا پلاک های زخمی و آترواسکلروتیک است، نقش مهمی دارد. البته اختلال های تعادل دینامیک به تنهایی اثرات پیش ترومبوزی دارند.

۲ - تغییر در جریان طبیعی خون: جریان گردابی از طریق ایجاد آسیب و اختلال کارکرد اندوتلیال و یاروش های متفاوت مثل در کنار هم قرار دادن پلاکت و آندوتلیوم، جلوگیری از رقیق شدن عوامل لخته ساز و کند کردن جریان درونی مهارگرهای عوامل لخته ساز باعث ایجاد لخته های اضافی و ترومبوز می شود. از عواملی که باعث ایجاد جریان گردابی^۲ می شوند عبارتند از: آنوریسم و انفارکتوس های میوکارد، تشکیل ترومبوزهای جداری، تنگی دریچه میترا و افزایش ویسکوزیتی (مثل پلی سیتمی).

۳ - افزایش انعقادپذیری: که دو نوع دارد: ارثی و اکتسابی.

عوامل ارثی: در این میان فراوان ترین نوع، فاکتور Va جهش یافته (جهش لیدن^۳) است که منجر به ایجاد

۳- آبشار انعقادی

یک سری تبدیلات آنزیمی پیش آنزیم های غیرفعال به آنزیم های فعال شده است که در نهایت به تشکیل ترومبین منتهی می شود و سپس ترومبین، فیبرینوژن محلول پلاسما را به پروتئین نامحلول فیبرین تبدیل می کند.

این طرح شامل دو مسیر بیرونی و درونی است که هر دو در عامل X فعال به هم می رسند.

آبشار انعقادی باید فقط منحصر به محل موضعی آزار رگی باشد و در روش برای کنترل آن وجود دارد.

- آنتی ترومبین ها که عوامل XIIa، IXa، Xa، XIa را مهار می کند (این آنزیم خاصیت سرین پروتئازی دارد)
- پروتئین های C و S که وابسته به ویتامین K هستند و باعث مهار کوفاکتورهای Va و VIIIa می شوند.

همراه آبشار انعقادی یک آبشار فیبرینولیتیک نیز به حرکت در می آید که اندازه لخته نهایی را محدود می کند و این امر در نهایت توسط پلاسمین انجام می شود. این ماده از پلاسمینوژن با واسطه مسیر وابسته به فاکتور XIIa یا توسط فعال کننده پلاسمینوژن به دست می آید که مهم ترین آن PA-t است. محصولات تجزیه فیبرین (FDPs) هم ضدانعقاد های خفیفی هستند.

t-PA ← در بافت

فعال کننده های پلاسمینوژن u-PA ← در فاز مایع استریوتکیناز

Virchows Triad -1

Turbulence -2

Leiden -3

GBS پاتولوژی

۴ پلاکتی متصل می‌شوند، القا می‌کند. این آنتی‌بادی همچنین می‌تواند به مجموعه‌های مشابهی که در سطح پلاکت‌ها و سلول‌های اندوتلیال وجود دارند، بچسبند. نتیجه آن فعال شدن پلاکتی، آسیب اندوتلیال و یک وضعیت پیش ترومبوتیک است. برای رفع این مشکل، از نوع دیگر هپارین با وزن مولکولی پایین که واجد فعالیت ضد انعقادی مطلوب بوده، ولی با پلاکت‌ها واکنش نمی‌دهد، استفاده می‌شود.

سندرم آنتی‌بادی آنتی فسفولیپید (APS)

تظاهرات بالینی این سندرم، شامل ترمبوزهای چندگانه، همراه با سطوح بالای آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپیدهای آنیونی (مثل کاردیولیپین) در سرم است. بیماران دارای آنتی‌بادی‌های ضد کاردیولیپین همچنین دارای نتیجه مثبت کاذب برای تست سرولوژی سیفیلیس هستند؛ چون در این تست از آنتی‌ژن کاردیولیپین استفاده می‌شود. این آنتی‌بادی‌ها در بدن باعث ایجاد وضعیت افزایش انعقادپذیری می‌شوند.

بیماران مبتلا به ۲ دسته تقسیم می‌شوند. بسیاری از آنها یک بیماری خودایمن کاملاً واضح، مثل لوپوس دارند بنابراین مبتلا به سندرم آنتی فسفولیپید ثانویه هستند (این بیماری قبلاً به نام سندرم ضدانعقادی لوپوسی خوانده می‌شد). بقیه بیماران، هیچ شواهدی از یک اختلال خودایمن دیگر نداشته، تنها تظاهر افزایش انعقادپذیری را نشان می‌دهند (سندرم آنتی فسفولیپید اولیه). اگر چه آنتی‌بادی‌های آنتی فسفولیپید با زمینه ترومبوتیک همراهند، اما آنها همچنین در ۵ تا ۱۵ درصد افراد سالم دیده شده‌اند و بنابراین شرط لازم و نه کافی برای ایجاد این سندرم هستند.

افراد مبتلا به این سندرم دارای تظاهرات بالینی متنوعی هستند مانند ترومبوزهای شریانی یا وریدی مکرر، سقط‌های مکرر، جوانه‌های دریچه‌های قلبی یا

فاکتور Va می‌شود که توسط پروتئین C تجزیه (در نتیجه غیر فعال) نمی‌شود. در این بیماری آمبولی و ترومبوز راجعه سیاهرگ عمقی یا بسیار شایع بوده و فرد مستعد ابتلا به ترومبوزهای وریدی است. یک نوع جهش در ژن پروترومبین نیز موجب افزایش سطح پروترومبین و افزایش سه برابری احتمال ترومبوزهای وریدی می‌شود. افزایش سطح هموسیستئین خون که ممکن است مادرزادی یا اکتسابی باشد، سبب ترومبوز شریانی و وریدی و همچنین ایجاد آترواسکلروز می‌شود. کمبودهای ارثی عوامل ضدانعقادی نظیر آنتی ترومبین III، پروتئین C یا پروتئین S از علل ناشایع افزایش انعقادپذیری اولیه هستند.

پاتوژنز اختلالات ترومبوتیک اکتسابی پیچیده و چندعاملی است. در نارسایی قلب یا تروما، عواملی مثل استاز یا آسیب رگی ممکن است اهمیت بیشتری داشته باشند. افزایش انعقادپذیری در زمان مصرف قرص‌های ضد بارداری و حالت افزایش استروژن در بارداری، افزایش انعقادپذیری ممکن است مربوط به افزایش سنتز کبدی بسیاری از عوامل انعقادی و کاهش ساخت آنتی ترومبین III باشد. هتروزیگوت بودن برای عامل V لیدن نیز ممکن است یک عامل زمینه ساز کمک کننده باشد. در سرطان‌های منتشر، آزاد شدن محصولات پیش انعقادی تومور زمینه ترومبوز را فراهم می‌کند. سن بالا، مصرف سیگار و چاقی، به علل ناشناخته سبب افزایش انعقادپذیری می‌شوند. در میان علل اکتسابی اختلال ترومبوتیک، سندرم ترومبوسیتوپنی القاشده به وسیله هپارین و سندرم آنتی‌بادی آنتی فسفولیپید نیاز به توجه بیشتری دارند.

سندرم ترومبوسیتوپنی القاشده با هپارین (HIT)

زمانی اتفاق می‌افتد که تجویز هپارین قطعه قطعه نشده (unfractionated) ساخت آنتی‌بادی‌هایی را که به مجموعه‌های مولکولی هپارین و پروتئین غشایی عامل

فصل ۴

اختلالات همودینامیک

سرنوشت ترومبوز: اگر فرد از ترومبوز جان سالم به دربرد، ۴ اتفاق برای ترومبوز خواهد افتاد.

• **گسترش^۱:** معمولاً رو به عقب تا جایی که یک رگ حیاتی را مسدود کنند.

• **آمبولیزاسیون^۲:** جابه‌جا شده و در خون حرکت کند.

• **انحلال^۳:** به وسیله عوامل فیبرینولیتیک حل شود.

• **سازمان‌یابی (ارگانیزاسیون)^۴ و مجردارشدن مجدد^۵.**

نکته

- در ترومبوزهای کهنه معمولاً لیز و انحلال مشاهده نمی‌شود؛ زیرا رشته‌های فیبرین به شدت به یکدیگر چسبیده‌اند. معمولاً در این گونه ترومبوزها، سازمان‌یابی نقش دارد.
- اگر بذراقشانی باکتریایی رخ دهد، ترومبوزهای تجزیه شده به وسیله آنزیم‌های لیزوزومی و ... یک محیط آرمانی برای آن‌ها محسوب شده و به اصطلاح «آنوربسم قارچی شکل» ایجاد می‌کند.

ترومبوزها دارای اهمیت بالینی هستند؛ چون باعث ۱) انسداد سرخرگ‌ها و سیاهرگ‌ها می‌شوند. ۲) منابع مهمی برای آمبولوس‌ها هستند که بستگی به این دارد که ترومبوس در کجا رخ می‌دهد. مثلاً ترومبوزهای سیاهرگی ممکن است آمبولی ریه بدهد؛ ولی ترومبوزهای سرخرگی معمولاً عروق کرونر یا مغزی را درگیر می‌کنند.

ترومبوسیتوپنی. ترومبوزهای وریدی بیشتر در وریدهای عمقی ساق پا رخ می‌دهند.

مورفولوژی

ترومبوزهای سرخرگی در محل آزار و ترومبوزهای سیاهرگی در محل‌های ایستایی دیده می‌شوند. مشخصه همه آنها وجود یک منطقه اتصال قوی به رگ زیرین است. ترومبوزهای سیاهرگی در جهت جریان خون و ترومبوزهای سرخرگی رو به عقب گسترش می‌یابند. ترومبوزها در قلب و آئورت به صورت خطوط زان است که لایه‌های کمرنگ پلاکت‌های به همراه فیبرین و نواحی قرمز گلبول‌های قرمز است.

ترومبوزهای سرخرگی معمولاً مسدودکننده هستند که شایع‌ترین محل بروز آنها عبارتند از: سرخرگ‌های کرونر، مغزی و رانی. در حالی که ترومبوزهای وریدی تقریباً همیشه مسدودکننده‌اند که معمولاً اندام‌های تحتانی و فوقانی، پروستات و ... را درگیر می‌کنند. (به ترومبوزهای سیاهرگی فلیوترومبوز گویند)

نکته

- برای افتراق این گونه ترومبوزها و ترومبوزهای پس از مرگ، کالبدگشایی کرده و به نوع لخته نگاه می‌کنند. در ترومبوزهای پس از مرگ، قسمت زیرین به علت ته نشین شدن گلبول‌های قرمز، به رنگ قرمز تیره و در قسمت سطحی نمای چربی جوجه به رنگ زرد دیده می‌شود که شبیه چربی ذوب شده و منعقد شده است.
- نکته: در عفونت‌های باکتریایی و یا SLE (لوپوس) امکان دارد لخته روی دریچه‌های قلبی (وژتاسیون) بنشینند و ترومبوز ایجاد کند که به ترتیب آندوکاردیت عفونی و آندوکاردیتی زگیلی (لیمن ساکس) نامیده می‌شوند.

- 1- Propagation
- 2- Embolization
- 3- Dissolution
- 4- Organization
- 5- Recanalization
- 6- Stasis

GBS پاتولوژی

آمبولی شریانی: درگیر کردن قلب و مغز
وریدی: درگیر کردن ریه

تحرك در سنین بالا، كنش دوشنده^۴ سیاهرگ‌های پاها را كم می‌کند و هنوز هم یکی از مهم‌ترین عوامل ایجاد ترومبوز و آمبولی است.

ترومبوز سرخرگی معمولاً در محل‌هایی مثل انفارکتوس میوکارد و بیماری روماتیسمی قلبی، تنگی دریچه میترا (که باعث گشادی دهلیز چپ می‌شود)، فیبریلاسیون دهلیزی و ایستایی خون ایجاد می‌شود که البته آترواسکلروز يك آغازگر ترومبوز است این ترومبوزها در هر جایی ممکن است آمبولیزه شوند؛ ولی هدف اصلی آنها کلیه‌ها، مغز و طحال است (به علت حجم زیاد جریان در آنها).

ترومبوز سیاهرگی اکثراً در سیاهرگ‌های سطحی و عمقی پا رخ می‌دهد. ترومبوزهای سطحی در دستگاه صافن در هنگام واریس دیده می‌شود که به ندرت آمبولیزه می‌شود ولی چون زهکشی کاهش می‌یابد، پوست روی آنها مستعد پیدایش زخم‌های واریسی می‌شود. ترومبوزهای عمقی در سیاهرگ‌هایی مثل زانویی، رگبی^۱ و ایلیاک خطرناک‌ترند، زیرا آمبولیزه می‌شوند و نیز باعث درد و خیز می‌شوند.

نکته

- آمبولی و ترومبوز حتی در افراد سالم و با تحرك کافی نیز مشاهده می‌شود، بدون حتی هیچ گونه ناهنجاری زمینه‌ای یا مستعدکننده!!

نکته

- نیمی از این بیماران کاملاً بدون نشانه هستند و فقط پس از آمبولیزاسیون تشخیص داده می‌شوند. درمان آن به روش مجاری کنارگذر^۲ است.

انعقاد درون رگی منتشر^۳

عبارت است از ظهور ناگهانی یا تدریجی ترومبوزهای گسترده فیبرینی در بستر رگ‌های کوچک که معمولاً مشاهده نمی‌شوند؛ ولی با میکروسکوپ کاملاً واضح هستند و باعث نارسایی گردش خون در مغز، ریه، قلب و کلیه‌ها می‌شوند و به علت مصرف زیاد پلاکت‌ها پس از اختلال ترومبوزی به يك اختلال خونریزی‌دهنده وخیم تبدیل می‌شود. این سندرم يك بیماری اولیه نیست بلکه عارضه‌ای از بیماری‌های دیگر است.

نارسایی قلبی دلیل واضح ایستایی در گردش خون سیاهرگی است. ولی حتی ایستایی به مدت ناچیز که مثلاً در طول مسافرت‌های هوایی طولانی ممکن است رخ دهد، باعث ایجاد ترومبوز می‌شود. اواخر آبستنی و پس از زایمان علاوه بر احتمال انفوزیون مایع آمیوتیک به درون گردش خون در زمان وضع حمل، با افزایش انعقادپذیری نیز همراه است. آزادسازی مواد پیش‌انعقادی (در ارتباط با تومور) مسئول افزایش خطر پدیده‌های ترومبوآمبولیک منتشر سرطانی است که به سندرم «تروسو» (ترومبوفلیت مهاجر)^۲ معروف است. البته عدم

1 - Obturator

2 - Bypass

3 - Migratory Thrombophlebitis

Trousseau Syndrome

4 - Milking Action

5 - Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)

فصل ۴

اختلالات همودینامیک

ترومبوآمبولی سیستمیک

به آمبولی‌های گردش خون سرخرگی می‌گویند. اکثراً از جدار قلب انفارکته بطن چپ جدا شده و مرتبط با اتساع دهلیز چپ است. گرچه آترواسکلروز، آنوریسم آئورتی و آمبولی متناقض هم می‌توانند باعث ترومبوآمبولی سیستمیک شود. هدف‌های عمده آمبولیزاسیون عبارتند از: اندام‌های تحتانی، مغز، روده و ... پیامد سازش معمولاً تأمین رگی جانبی^۴ است. آمبولی سرخرگی در نهایت باعث انفارکتوس آن بافت می‌شود.

نکته

- عواقب آمبولی سیستمیک به حساسیت بافت ایسکمی، قطر رگ مسدود شده و میزان پشتیبانی عروق جانبی بستگی دارد.

آمبولی چربی

معمولاً گلوبول‌های چربی میکروسکوپی پس از شکستگی استخوان‌های بلند با مغز استخوان پرچربی و یا در اثر ضربه و سوختگی بافت نرم در گردش خون یافت می‌شوند. سندرم آمبولی چربی به وسیله نارسایی ریوی، نشانه‌های نورولوژیک، کم‌خونی و ترومبوسیتوپنی مشخص می‌شود و در ۱۰ درصد مواقع کشنده است و با ظهور ناگهانی تاکی‌پنه^۵ و تنگی نفس، هذیان گویی^۶ و اغما شروع می‌شود. پاتوژنز آن به صورت انسداد مکانیکی و شیمیایی است. اسیدهای چرب رها شده باعث آزار اندوتلیوم با بروز راش می‌شوند.

آمبولی

آمبولوس يك توده جامد، مایع یا گازی یا چربی درون رگی جدا شده است که به وسیله خون به محلی دور از نقطه خاستگاهش حمل می‌شود که ۹۹ درصد ثمره يك ترومبوز است. این توده معمولاً باعث انسداد رگی شده و پیامد آن نکروز ایسکمیک دیستال (یا همان انفارکتوس) است.

ترومبوآمبولی ریوی

این مورد کشنده است، گرچه همیشه این گونه نیست. بیش از ۹۰ درصد آن ناشی از سیاهرگ‌های عمقی پادر بالای سطح زانو است که پس از عبور از سیاهرگ‌های درشت، حفره‌های قلب و سرخرگ‌های ششی به ریه رسیده و معمولاً در عرض محل دو شاخه شدن گیر می‌کند و آمبولی زینی شکل^۱ می‌دهد و یا به سرخرگچه‌های ریز ریوی می‌رود؛ گرچه ممکن است آمبولی از نقص دهلیزی و بین بطنی گذشته و به گردش خون عمومی برود (آمبولی متناقص)^۲. در زیر تقسیم‌بندی بالینی آمبولی ریه آمده است:

- (۱) اکثراً خاموش‌اند، زیرا کوچک و یا دچار اورگانیزاسیون شده‌اند.
- (۲) اگر ۶۰ درصد یا بیشتر از گردش خون ریوی مسدود شود، مرگ ناگهانی، نارسایی قلب راست^۳ و یا کلاپس قلبی-رگی رخ می‌دهد.
- (۳) انسداد سرخرگ‌های متوسط معمولاً باعث خونریزی ریوی می‌شود ولی انفارکتوس رخ نمی‌دهد (به علت وجود گردش خون برونشی).
- (۴) انسداد شاخه‌های کوچک سرخرگ ریوی، باعث انفارکتوس می‌شود.
- (۵) آمبولی‌های مکرر باعث افزایش فشارخون ریوی می‌شود.

- 4 - Collateral
- 5 - Tachypnea
- 6 - Delirium

- 1 - Saddle Embolus
- 2 - Paradoxical Embolism
- 3 - Cor-Pulmonale (قلب ریوی)

GBS پاتولوژی

آمبولی هوا

هوا ممکن است در حین اقدامات مامایی وارد جریان خون شود (حتی در آسیب‌های جدار سینه هم این امکان وجود دارد) و توده‌ای کف‌آلود تشکیل می‌دهد که باعث انسداد رگ‌های اصلی می‌شود.

نکته

- وجود عموماً ۱۰۰ ml هوا برای ایجاد یک اثر بالینی نیاز است.
- یک شکل بیماری به نام بیماری رفع فشار نیز وجود دارد. هنگامی که هوا در فشار بالا تنفس می‌شود (مثل غواصان در آب عمیق) مقادیر N_2 زیادی در خون حل می‌شود و اگر غواص با سرعت بالا صعود کند، N_2 منبسط شده و به صورت حباب در می‌آید و باعث درد مفاصل می‌شود که به «دردهای کمری یا کمر شکن» معروف است. این آمبولی می‌تواند نقاط کانونی ایسکمی در قلب و مغز نیز بدهد.

نکته

- شکل مزمن بیماری رفع فشار بیماری کیسون^۱ است که تداوم آمبولی گازی منجر به نکروز ایسکمیک کانونی متعدد در دو سر استخوان تیپیا، فمور و هومروس می‌شود.

آمبولی مایع آمنیوتیک

انفوزیون مایع آمنیوتیک به گردش خون مادری در اثر پاره‌شدن سیاهرگ‌های رحمی به علت وجود پوست جنین، موهای لاتوگو، چربی و مواد گوارشی جنین می‌تواند باعث آمبولی شود.

انفارکتوس

انفارکت منطقه‌ای از نکروز ایسکمیک است که از طریق انسداد خونریزی سرخرگی یا زهکشی سیاهرگی در یک بافت خاص می‌شود. معمولاً ناشی از رویدادهای ترومبوزی و آمبولیک و ناشی از انسداد سرخرگی و یا ندرتاً انقباض رگی و یا تحت فشار خارجی است. گرچه ترومبوز سیاهرگی و احتقان هم می‌تواند انفارکتوس بدهد. انفارکتوس‌ها را بر اساس مقدار و نحوه خونریزی (رنگ) به دو دسته تقسیم می‌کنند.

- انفارکتوس‌های سرخ در حالت‌های زیر رخ می‌دهد:
 - ۱- انسداد سیاهرگی (مثل پیچش تخمدان)
 - ۲- در بافت‌های شل (مثل ریه)
 - ۳- بافت‌های دارای گردش خون چندگانه (مثل کولون)
 - ۴- بافت‌های محتقن
 - ۵- برقراری جریان در محلی که قبلاً نکروز ایسکمیک رخ داده است.

• انفارکتوس‌های سفید که در انسدادهای سرخرگی دیده می‌شود و یا در اندام‌های توپر مثل قلب، طحال و کلیه. این گونه انفارکت‌ها نوعاً با گذشت زمان به تدریج رنگ پریده‌تر و حدودشان مشخص می‌شود.

مشخصه بافت‌شناسی غالب انفارکتوس‌ها نکروز انعقادی ایسکمیک است و در نهایت به وسیله بافت جوشگاهی^۲ جایگزین می‌شوند ولی در مغز منجر به نکروز میعانی می‌شود (فصل ۱).

نکته

- انفارکت‌های سپتیک در صورت آمبولیزاسیون کلونی باکتری‌ها از دریچه قلب یا رشد باکتری روی نقاط نکروتیک دیده می‌شود که در نهایت تبدیل به دمل می‌گردد (آبسه).

2 - Scar

1 - Caisson Disease

فصل ۴

اختلالات همودینامیک

البته يك نوع شوک ديگر هم هست به نام شوک «آنافیلاکتیک» که ناشی از ترشح زیاد IgE است و با گشادی عمومی عروق و افزایش نفوذپذیری همراه است و باعث کاهش خون در گردش می شود و معمولاً در افزایش حساسیت های نوع I (فصل ۵) مشاهده می شود.

بیماری زایی شوک سپتیک

شوک سپتیک فراوان ترین علت مرگ در ICU است و ناشی از انتشار عفونت متمرکز مثل آبسه یا پنومونی در درون جریان خون است. اکثراً به وسیله باسیل های گرم منفی تولیدکننده اندوتوکسین^۲ (LPS) ایجاد می شود. این مولکول به گیرنده اختصاصی CD۱۴ روی مونوسیت ها و ماکروفاژها و نوتروفیل ها متصل و باعث تولید سیتوکین هایی مثل IL-1 و TNF می شود. انتقال درون سلولی به وسیله پروتئین «زنگ مانند»^۴ انجام می شود. IL-1 و TNF در آندوتلیوم باعث ترشح IL-6 و IL-8 می شوند که به پاکسازی عفونت کمک می کنند ولی اگر میزان LPS زیاد باشد، NO و PAF^۵ نیز تولید می شود که در نهایت به گشادی عمومی رگی، کاهش قابلیت میکوکاردا، چسبندگی عمومی لکوسیت ها و نیز DIC می انجامد.

سوپرآنتی ژن ها مثل توکسین شماره يك سندرم شوک توکسیك (TSST-۱) خود به خود فعال کننده لنفوسیت های T و ایجاد کننده آبشارهای سیتوکینی های مشابه بالا هستند. فعالیت آنها از گشادی رگ ها و راش تا شوک های وسیع مرگبار متغیر است.

عوامل مؤثر در پیدایش انفارکت

۱- ماهیت منبع رگی: اجزایی که دو یا بیشتر از دو منبع رگی دارند کمتر دچار انفارکت می شوند مثل ریه و روده.

۲- سرعت پیدایش انسداد: هر چه سرعت بیشتر باشد مسیرهای جایگزین کمتر تکامل یافته و عضو زودتر انفارکت می شود.

۳- آسیب پذیری در برابر هیپوکسی: هر چه عضو به هیپوکسی مقاوم تر باشد، دیرتر دچار انفارکتوس می شود.

۴- محتوای اکسیژن خون: اگر در شریانی به طور مزمین و غیر طبیعی درصد اکسیژن پایین باشد بافت هدف مستعد انفارکتوس است.

شوک

شوک یا «کلاپس قلبی-رگی» مسیر انتهایی مشترک برای اکثر اتفاقات کشنده خونریزی دهنده مثل ضربه و سوختگی های گسترده و ... است و از نظر تعریف عبارت است از: کاهش عمومی خون رسانی ناشی از کاهش برون ده قلبی یا حجم مؤثر خون در گردش. شوک ها چهار دسته اند:

۱- کاردیوژنیک که نارسایی تلمبه میکاردی است و علل مختلف دارد مثل آریتمی، تامپوناد^۱ و ...

۲- هیپووالیومیک (ولمیک)^۲ که نتیجه از دست رفتن خون کامل یا پلاسماست.

۳- سپتیک که از طریق عفونت میکروبی ایجاد می شود، به خصوص باکتری های گرم منفی

۴- نوروزنیک که به علت از دست رفتن تونوس رگی و تجمع خون در محیط است.

3 - Lipopolysaccharides

4 - Toll Like

5 - Platelet Activating Factor

1 - Tamponade

وجود مایع زیاد بین پریکارد و میکارد که فشار اضافی روی میکارد وارد می کند.

2 - Hypovolumic

GBS پاتولوژی

مراحل شوک

شوک يك اختلال پیشرونده است که در صورتی که کنترل نشود منجر به مرگ می شود و معمولاً ۳ مرحله قراردادی دارد:

۱- غیر پیشرونده که مکانیسم های رفلکسی جبرانی فعال شده می تواند فرد را حفظ کند.

۲- مرحله پیشرونده که به وسیله کاهش خون رسانی بافتی و اختلالات بدتر شونده متابولیک مشخص می شود.

۳- برگشتناپذیر که بدن متحمل تغییراتی می شود که حتی در صورت اصلاح نقایص همودینامیک، بقا، امکان پذیر نیست.

در مرحله اول مکانیسم های نوروهورمورال مثل بارورسپتورها و کاتکول آمین ها و محور رنین - آنژیوتانسین باعث تاکی کاردی، انقباض رگ های محیطی و حفظ آب بدن می شوند و جریان خون مراکز اصلی تقریباً بدون تغییر باقی می ماند. اما در صورت اصلاح نشدن روند بیماری فرد وارد مرحله دوم می شود و به علت گلیکولیز بی هوازی و تولید اسید لاکتیک، pH کاهش یافته و پاسخ های وازوموتور فروکش می کنند که در نهایت به علت کاهش جریان خون، DIC اتفاق می افتد و اگر درمان به موقع صورت نگیرد، شوک وارد مرحله برگشتناپذیر می شود این امر ناشی از ترشح NO زیادی است که اعضا برای گرفتن اکسیژن و گشادی عروق ترشح می کنند و با ورود فلور طبیعی به داخل خون فرد، مرگ به طور اجتناب ناپذیری رخ می دهد.

مورفولوژی

- این عارضه يك نارسایی چندین عضوی است.
- مغز ممکن است دچار آنسفالوپاتی ایسکمیک شود.
- قلب دچار نکرورز انعقادی کانونی و خونریزی زیر آندوکاردی می شود.
- در کلیه ها آسیب لوله ای بروز کرده و باعث ایجاد اولیگوری، آنوری و آشفتگی الکترولیتی می شود.
- مجرای گوارشی دچار نکرورز و خونریزی های تکه تکه می شود.

نکته

- در صورت برگشت بیمار از شوک همه عارضه ها غیر از خرابی میوسیت ها و نوروها کاملاً برگشت پذیر است گرچه معمولاً افراد دچار شوک قبل از رسیدن به بیمارستان از پادر می آیند.
- در شوک ها معمولاً در ابتدا اندام های دیستال سفید و بی رنگ هستند ولی در شوک سپتیک به علت گشادی رگ ها، اندام های دیستال «گرم و برافروخته» هستند.

فصل ۴

اختلالات همودینامیک

پرسش‌های فصل ۴

زیر است؟

الف) ترومبوز شریانی

ب) اسپاسم عروقی موضعی

ج) پیچ خوردگی عروق

د) فشار خارجی به رگ

۶- کدام یک از موارد زیر که به وسیله سلول‌های آندوتلیال

ترشح می‌شود بعد از تشکیل لخته به عنوان عامل ضد

ترومبوز عمل می‌کند؟

الف) ترمبومولین

ب) پروتئین C

ج) پروتئین S

د) فعال کننده پلازمینوژن بافتی

۷- واسطه‌ای اتصال پلاکت‌ها به یکدیگر در مرحله

Adhesion کدام مولکول است؟

الف) فاکتور فون ویلبراند

ب) ترومبین

ج) فیبرینوژن

د) کلاژن

۸- مکانیسم ایجاد ادم (خیز) در کدامیک از موارد زیر انسداد

لنفاتیک‌هاست؟

الف) نارسایی احتقانی قلب

ب) پس از رادیاسیون

ج) سیروز کبد

د) پریکاردیت کانستریکتیو

۹- مناطق سفید در خطوط زان (zahn) در ترومبوز معرف

کدامیک از موارد زیر است؟

الف) پلاکت و RBC

ب) فیبرین و BC

ج) پلاکت و فیبرین

د) WBC و RBC

۱۰- برای بررسی اثر درمانی داروی کومادین، کدام تست

آزمایشگاهی بهتر است؟

الف) Partial Thromboplastin Time (PTT)

ب) Prothrombin Time (PT)

ج) شمارش پلاکت خون

د) اندازه‌گیری کلسیم یونیزه سرم

۱- برای بیماری متعاقب سکته قلبی، آسیب‌رین به منظور کاهش ریسک ترومبوز سرخرگی تجویز شده است. کدامیک از مراحل هموستاز تحت تأثیر این دارو قرار می‌گیرد؟

الف) تجمع پلاکتی

ب) سنتز فاکتور فون ویلبراند

ج) سنتز آنتی ترومبین III

د) تولید فاکتور بافتی

۲- نقش فاکتور فون ویلبراند در هموستاز طبیعی کدام یک

از موارد زیر است؟

الف) اتصال پلاکت‌ها به بستر خارج سلولی

ب) فعال کردن راه داخلی آبشار انعقادی

ج) حل لخته و کمک به سیستم فیبرینولیز

د) افزایش تجمع پلاکتی

۳- مهم‌ترین جزء در افتراق تپیی هموستاتیک ثانویه از

اولیه کدام یک از موارد زیر است؟

الف) اتصال پلاکت به آندوتلیوم رگ

ب) تجمع قابل ملاحظه پلاکتی

ج) تشکیل فیبرین

د) وجود سلول‌های التهابی در لخته

۴- در بیمار مبتلا به شوک سپتیک تغییرات مورفولوژیک

مشاهده شده در غده فوق کلیوی کدام یک از موارد زیر

است؟

الف) التهاب چرکی در بافت

ب) کاهش لیپید سلول‌های کورتیکال

ج) نکروز و خونریزی در تمام لایه‌ها

د) آتروفی سلول‌های لایه کورتکس و مدولا

۵- شایع‌ترین علت زمینه‌ای انفارکتوس کدامیک از موارد

پاسخنامه فصل ۴

سؤال	گزینه
۱	الف
۲	الف
۳	ج
۴	ب
۵	الف
۶	د
۷	ج
۸	ب
۹	ج
۱۰	ب

فصل ۵

اختلالات دستگاه ایمنی

و سلول‌های مجری جهت ریشه‌کن کردن محرك آسیب‌زاست.

سلول‌های دستگاه ایمنی

لنفوسیت‌های T

این سلول‌ها پس از منشأگرفتن از مغز استخوان، وارد تیموس شده، در آنجا تمایز پیدا کرده و بالغ می‌شوند. لنفوسیت‌های T حدود ۶۵٪ از لنفوسیت‌های در گردش را شامل می‌شوند. علاوه بر این لنفوسیت‌های T در نواحی پاراکورتیکال گره‌های لنفاوی و غلاف‌های دور شریانچه‌ای طحال نیز یافت می‌شوند. این سلول‌ها دارای گیرنده‌هایی به نام TCR هستند. تنوع TCR برای میلیاردها نوع پپتید بالقوه از طریق نوترکیبی سوماتیک ژن TCR در هسته به وجود می‌آید.

بیشتر لنفوسیت‌های T (>۹۵٪) دارای رسپتورهای آنتی‌ژنی متشکل از زیرواحدهای α و β دارای يك ناحیه متغیر (که به آنتی‌ژن متصل می‌گردد) و يك ناحیه ثابت هستند.

دستگاه ایمنی به دو جزء مجزا ولی مرتبط «ایمنی هومورال» و «ایمنی سلولی» تقسیم می‌شود. ایمنی هومورال به واسطه سلول‌های B عمل می‌کنند که منشأ تولید آنتی‌بادی‌هاست و از طریق خنثی کردن مستقیم میکروب‌های خارج سلولی و فعال کردن کمپلمان و برخی سلول‌های مجری خاص مثل نوتروفیل‌ها در ایمنی شرکت می‌کند. ایمنی سلولی به واسطه سلول‌های T عمل کرده و می‌تواند مستقیماً هدف را تخریب کند (سلول‌های سیتوتوکسیک^۱) و یا پاسخ ایمنی را هماهنگ کند (سلول‌های یاریگر^۲). سلول‌های T فقط می‌توانند آنتی‌ژن‌های پردازش شده را شناسایی کنند (برخلاف سلول‌های B). این آنتی‌ژن‌های پردازش شده از طریق کمپلکس سازگاری بافتی^۳ (MHC) به سلول‌های T نشان داده می‌شوند. بنابراین درگیر شدن سلول‌های T در پاسخ‌های ایمنی مستلزم وجود سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs) مثل ماکروفاژ و سلول‌های دندریتیک

1 - Cytotoxic T lymphocytes

2 - Helper

3 - Major Hystocompatibility Complex

GBS پاتولوژی

وقتی سلول‌های T به وسیله آنتی‌ژن و مولکول محرک همزمان فعال شوند، سایتوکاین ترشح می‌کنند. تحت تأثیر اینترلوکین ۲ سلول‌های T تکثیر یافته و تعداد زیادی لنفوسیت اختصاصی برای آنتی‌ژن را به وجود می‌آورند. بعضی از این سلول‌ها به سلول‌های عمل‌کننده (effector) تمایز می‌یابند که در جهت حذف آنتی‌ژن آغازکننده پاسخ عمل می‌کنند. سایر سلول‌های فعال شده به سلول‌های خاطره‌ای تمایز یافته و به صورت طولانی عمر می‌کنند و به سرعت در مواجهه مجدد با آنتی‌ژن واکنش نشان می‌دهند.

سلول‌های TCD4+ و CD8+ اعمال مجزایی دارند؛ ولی تا حدودی همپوشانی نیز دیده می‌شود. سلول‌های TCD4+ را می‌توان به عنوان تنظیم‌کننده اصلی در نظر گرفت. این سلول‌ها با ترشح سایتوکاین‌ها، عملکرد تقریباً تمام سلول‌های دیگر دستگاه ایمنی از جمله سایر سلول‌های T، سلول‌های B، ماکروفاژها و سلول‌های 3NK را تحت تأثیر قرار می‌دهند. نقش مرکزی سلول‌های CD4+، هنگامی که ویروس HIV با تخریب این زیرگروه از سلول‌های T دستگاه ایمنی را تضعیف می‌کند، به خوبی نمایان می‌شود.

دو جمعیت از سلول‌های یاریگر CD4+ که از نظر عملکرد با هم متفاوت هستند، براساس سایتوکاین‌های مختلفی که تولید می‌کنند، شناخته شده‌اند. زیرگروه سلول‌های T یاریگر نوع یک (Th1)، اینترلوکین ۲ (IL-2) و اینترفرون گاما (IFN-γ)، را تولید می‌کنند، در حالی که سلول‌های (Th2)، IL-4، IL-5، IL-10 و IL-13 می‌سازند، اما IL-2 و IFN-γ را تولید نمی‌کنند. این تفاوت قابل توجه است؛ چون این سایتوکاین‌ها آثار متفاوتی بر سایر سلول‌های ایمنی دارند.

TCR به کمپلکس پروتئینی CD3 و دوزنجیره ۱ (زتا) متصل می‌شود. پروتئین‌های CD3 و مولکول‌های زتا در انتقال پیام نقش دارند.

درصد کمی از لنفوسیت‌های T دارای TCR متشکل از زیر واحدهای ۱ و ۲ هستند. این سلول‌ها عموماً در سطوح مخاط گوارشی و تنفسی یافت می‌شوند که نشان می‌دهد این سلول‌ها نگهبان‌هایی هستند که از نفوذ میکروب‌ها به سد پوششی مخاطی جلوگیری می‌کنند.

علاوه بر TCR، پروتئین‌های CD3 و ۲، سلول‌های T تعدادی از مولکول‌های غیرپلی مورفیک عملکردی شامل CD4، CD8، CD2، اینترگرین‌ها و CD8A را بارز می‌کنند. CD4 روی ۶۰ درصد سلول‌های T بارز می‌شود. در حالی که CD8 روی ۳۰ درصد سلول‌های T بارز می‌کند. در جریان عرضه آنتی‌ژن، مولکول‌های CD4 به مولکول‌های MHC II در سطح APC‌ها^۱ متصل می‌شوند. در مقابل مولکول‌های CD8 به مولکول‌های MHC I متصل می‌شوند. لنفوسیت‌های T علاوه بر مولکول‌های MHC که جهت شناسایی آنتی‌ژن توسط این سلول‌ها، ضروری هستند- به محرک‌های کمکی که از تعامل CD28 (روی T cell) با CD8۰ و CD8۶ (روی سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC) حاصل می‌شود نیز نیاز دارند. اهمیت تحریک همزمان از طریق این مسیر با این واقعیت مشخص می‌شود که در غیاب پیام دوم سلول‌های T یا دچار آپوپتوز می‌شوند یا توان واکنش‌دهی را از دست می‌دهند.

بنابراین می‌توان خلاصه کرد که،

“CD4+ T^h helper شناسایی MHCII

“CD8+ T^h cytotoxic شناسایی MHCI

1 - signal transduction

2 - Antigen Presenting Cell

3 - Natural killer

فصل ۵

اختلالات دستگاه ایمنی

سلول‌های TCD8+ عمدتاً به عنوان سلول‌های سایتوتوکسیک در جهت کشتن سایر سلول‌ها عمل می‌کنند اما مانند سلول‌های T CD4+، می‌توانند

سایتوکاین هم ترشح کنند که بیشتر از نوع سایتوکاین‌های ترشحی سلول‌های Th1 است.

نوع	سیتوکین‌های معروف	اثرات مهم
Th1	اینترلوکین ۲ (IL-۲) و IFN- γ	کمک به پاسخ ایمنی سلولی مثل فعال کردن ماکروفاژها و NKها
Th2	IL-۴, IL-۵, IL-۱۰	کمک به پیش بردن ایمنی هومورال مثل القای تولید IgE.

لنفوسیت‌های (B)

مشتق از مغز استخوان هستند و حدود ۱۵٪ از لنفوسیت‌های گردش خون محیطی را تشکیل می‌دهند. در گره‌های لنفی در قشر سطحی و در فولیکول‌های لنفاوی و همچنین در پولپ سفید طحال یافت می‌شوند. پس از تحریک به «پلاسماسل»^۱ تبدیل شده و ۵ نوع (ایزوتیپ) ایمونوگلوبولین (Ig) تولید می‌کند که اصلی‌ترین آنها IgG، IgA و IgD هستند. IgE و IgE هم سهم ناچیزی دارند. IgA در دفاع مخاطی و IgE در دفاع انگلی نقش اصلی را دارند. سلول‌های B دارای گیرنده‌هایی از جنس IgM مونومری (IgM ترشحی پنتامراست) به نام BCR^۲ هستند که ژن آن همانند TCR دارای بازآرایی ژنی و در نتیجه دارای تنوع مولکولی است. روی این سلول‌ها مولکول CD4۰ قرار دارد که به CD۱۵۴ بر روی سلول‌های T فعال شده متصل می‌شود و باعث انتقال پیام کمکی و بلوغ سلول B برای ترشح انواع Ig می‌شود.

نکته

- بیماران مبتلا به جهش CD154 دارای یک نقص ایمنی به نام سندرم افزایش مفرط IgM هستند.
- مولکول CD2۱ که یکی دیگر از مولکول‌های کمک تحریکی سلول‌های B است (که به آن CR2 هم می‌گویند) گیرنده‌ای برای رسیدن ویروس اِشْتاین بار (EBV) است. بنابراین EBV به راحتی سلول‌های B را عفونی می‌کند.

ماکروفاژها

وظایف این سلول‌ها عبارتند از:

- ۱- عرضه آنتی‌ژن (نوعی APC است)، به واسطه داشتن MHC II
- ۲- تولید تعدادی اینترلوکین
- ۳- فاگوسیت کردن مولکول یا سلول‌های کوچکی که به وسیله کمپلمان و/یا آنتی‌بادی پوشیده شده باشند.

نکته

- ماکروفاژها عناصر اجرایی مهمی در ایمنی هومورال محسوب می‌شوند.

- 1 - Plasma cells
- 2 - Immunoglobulins
- 3 - B Cell Receptor

GBS پاتولوژی

سلول‌های دندریتی (DC)

معمولاً به دو نوع تقسیم می‌شوند:

۱) Interdigitating DC که همه جا حتی در اجزای غیر لنفاوی مثل قلب، ریه و پوست (که در آنجا سلول‌های لانگرهانس خوانده می‌شوند) هم وجود دارند. عمل اصلی آنها عرضه آنتی‌ژن روی MHC II برای Th_2 است و احتمالاً قوی‌ترین عوامل APC به شمار می‌آیند. زیرگروهی از این نوع DCها موسوم به پلاسما سیتوئید DC هستند که منشأ اصلی $INF-1$ (ضد ویروسی) است. ۲) نوع دیگری از سلول‌های دندریتی، سلول‌های دندریتی فولیکولی (FDC) نام دارند که در مراکز زایگر فولیکول‌های لنفاوی در طحال و گره‌های لنفی دیده می‌شوند. این سلول‌ها دارای گیرنده‌هایی است که از طریق آنها آنتی‌ژن متصل به آنتی‌بادی یا پروتئین‌های کمپلمان را به دام می‌اندازد.

APC:

- ماکروفاژها
- دندریتی سل
- B سل

سلول‌های کشنده طبیعی (NK)

حدود ۱۵٪ لنفوسیت‌های خون محیطی را تشکیل می‌دهند و کمی از سایر لنفوسیت‌ها بزرگ‌تر هستند. بدون حساسیت قبلی، دشمن خوبی برای سلول‌های آلوده به ویروس و سرطانی هستند. این سلول‌ها ایمنوگلوبین سطحی، TCR و CD3 ندارند. در عوض دارای گیرنده مهار کشته شدن هستند که با شناسایی MHC I (که روی همه سلول‌های سالم وجود دارند) باعث مهار سیتولیز به وسیله NK می‌شوند. این سلول همچنین دارای CD16 (که گیرنده FC برای IgG است) و CD56 است. سلول‌های NK یکی از

مهم‌ترین منابع $IFN-\gamma$ به شمار می‌آیند.

بافت لنفاوی:

- اولیه (زایا): تیموس (محل بلوغ T سال) مغز استخوان (محل بلوغ B سل)
- ثانویه (محیطی): طحال - گره لنفاوی

مولکول‌های سازگاری بافتی

این مولکول‌ها به این علت به نام مولکول‌های سازگاری بافتی (MHC) نام گرفته‌اند که در ابتدا به عنوان آنتی‌ژن‌های مسئول وازنش پیوند شناخته شده بودند ولی در حال حاضر به عنوان عناصر مهم در القا و تنظیم عملکرد ایمنی محسوب می‌شوند. کارکرد اصلی آن اتصال پپتیدهای پردازش شده برای اتصال به TCR و عرضه به سلول‌های T است. ژن آنها بر روی کروموزوم ۶ است که به کمپلکس سازگاری بافتی انسانی یا آنتی‌ژن‌های لکوسیتی انسانی^۲ (HLA) موسوم است. در انسان فرآورده‌های ژن‌های MHC را به سه گروه طبق جدول صفحه بعد تقسیم می‌کنند.

نکته

- MHC I آنتی‌ژن‌های داخلی و MHC II آنتی‌ژن‌های خارجی را عرضه می‌کند.

2 - Human leucocyte Antigen

1 - Killing Inhibitory Receptor(KIR)

فصل ۵

اختلالات دستگاه ایمنی

ارتباط HLA با برخی بیماری‌ها: به طور کلی این گونه بیماری‌ها به سه گروه تقسیم می‌شوند.

- ۱- بیماری‌های التهابی: مثل اسپوندیلیت آنکیلوزان^۱ و چندین آرتروپاتی عفونی مرتبط با HLA-B*۲۷.
- ۲- خطاهای مادرزادی متابولیسم: مثل کمبود ۲۱-هیدروکسیلاز مرتبط با HLA-BW*۴۷.
- ۳- بیماری‌های خودایمنی که معمولاً با HLA-DR مرتبط هستند. این ارتباط ممکن است ناشی از دادن پاسخ‌های ایمنی نامناسب یا اغراق آمیز به آنتی‌ژن‌های خودی باشد.

سیتوکین‌ها

پلی‌پپتیدهایی با وزن مولکولی کم که از لنفوسیت‌ها، APCها و برخی سلول‌های دیگر تولید می‌شوند و اثر خود را از طریق گیرنده‌های مخصوص روی سلول هدف اعمال می‌کنند. سیتوکین‌ها اثرات خود را از سه طریق القا می‌کنند: (۱) اتوکراین مثل اثر IL-2 ترشح شده از T cell، (۲) پاراکراین مثل اثر IL-7 ترشح شده از ریشه مغز استخوان بر B Cell ها و (۳) اندوکراین (عمومی) مثل سایتوکاین‌های التهابی (TNF α). برخی از خصوصیات سایتوکاین‌ها به شرح زیر است:

- ۱- معمولاً به صورت آبشاری^۲ عمل همدیگر را تقویت می‌کنند.
- ۲- بسیاری از سیتوکین‌ها به وسیله انواع مختلفی از سلول‌ها تولید می‌شوند.
- ۳- اثرات سیتوکین‌ها بر سلول‌های مختلف ممکن است متفاوت باشد (پلئوتروپیک).

1 - Ankylosing spondylitis

2 - Cascade

نوع HLA	زیرکلاس‌ها	عملکرد و اجرا و ساختمان
I	A, B, C	زنجیره $\alpha + \beta$ دو میکروگلوبولین، شکاف در زنجیره α برای Ag و عرضه آن به CTL
II	DP, DQ, DR	دو زنجیره α و β ، شکاف بین دو زنجیره برای Ag و عرضه آن به Th (CD4)
III	_____	اجزای سیستم کمپلمان مثل Bf, C۳, C۲

نکته

- ژن‌های مربوط به فاکتور نکروز کننده (TNF) و لنفوتوکسین (TNF- β) در درون ژن MHC III است.
- هر فرد تنها یک آلل HLA را از هر والد خود به ارث می‌برد و به نوعی دارای دو مولکول متفاوت در هر جایگاه است، بنابراین سلول‌های هر فرد حداکثر ۶ مولکول مختلف رده I را بروز می‌دهد. در مورد رده II هم با همان محاسبه حداکثر ۶ نوع در هر سلول وجود دارد. این حالت باعث هتروژنیستی شده و پلی مورفیسم (چند شکلی) مولکول‌ها را پدید می‌آورد و توانایی فرد برای عرضه آنتی‌ژن‌های مختلف را بالا می‌برد و بنابراین آنتی‌ژن‌های بیماری‌زا را ممکن است بهتر از سایر افراد به سیستم ایمنی عرضه کند.
- یک فرد در صورتی که آنتی‌ژن خاص را شناسایی کرده و در برابر آن واکنش نشان می‌دهد که مولکول‌هایی از رده MHC را که به یک پپتید آنتی‌ژنتیک متصل شده و آن را به یاخته‌های T عرضه می‌کنند، به ارث برده باشد.

GBS پاتولوژی

مکانیسم‌های ایمنی آزار بافتی (واکنش‌های ازدیاد حساسیت)

افزایش حساسیت نوع I (آلرژی و آنافیلاکسی)

یک نوع پاسخ بافتی است که با سرعت زیاد حداکثر ظرف چند دقیقه به دنبال واکنش آلرژن با آنتی‌بادی IgE که قبلاً به سطح ماست سل‌ها و بازوفیل‌های میزبان حساس شده متصل شده است رخ می‌دهد. این واکنش ۲ نوع اولیه (گشادشدن رگ‌ها و افزایش نفوذپذیری و انقباض رگ‌ها) و ثانویه (اتوزینوفیلی) را در بر دارد. سلول‌های مهم در این نوع افزایش حساسیت عبارتند از:

۱) ماست سل‌ها: در بافت‌ها پراکنده هستند. این سلول‌ها با اتصال متقاطع گیرنده سطحی IgE-Fc با میل ترکیبی ۴ بالا فعال می‌شوند. همچنین C5a و C3a (آنافیلاتوکسین‌ها) هم از طریق اتصال به غشای ماست سل فعال می‌شوند. از محرک ترشح ماست سل‌ها می‌توان به میلیتین (نیش زنبور) و برخی مواد مخدر اشاره کرد.

۲) بازوفیل‌ها: همانند ماست سل است، ولی در خون وجود دارند.

به سیر زیر که باعث ایجاد حساسیت نوع I می‌شود دقت کنید:

قرارگیری در مقابل آلرژن → القای Th۲ → آزادشدن IL۴, ۵, ۱۳ تولید IgE از سلول‌های B → رشد ماست سل → فعالیت اتوزینوفیل‌ها → اتصال IgE-Fc به FcR → در صورت قرارگیری مجدد در برابر آلرژن → اتصال متقاطع IgE → آزاد شدن مواد میانجی.

۴- ممکن است چندین نوع سیتوکین اثرات مشابهی داشته باشند که به اصطلاح «مازاد بر احتیاج» نامیده می‌شوند (مثل IL-2 و TNF)

۵- سیتوکین‌ها ممکن است اثرات آنتاگونیستی داشته باشند (مثل IFN-γ و IL-10).

تقسیم‌بندی سیتوکین‌ها

۱- میانجی‌های طبیعی ایمنی: IL-1 و IL-6 و TNF و INF α نوع یک.

۲- تنظیم‌کننده رشد لنفوسیت‌ها: IL-2 و IL-6 و β-TGF و IL-12 و IL-15 و α-TGF.

۳- فعال‌کننده‌های التهاب: IFN-γ و TNF و TGF-β و عامل مهارکننده مهاجرت که اکثراً مشتق از سلول T هستند.

۴- کموکین‌ها: معمولاً موجب فراخوانی سلول‌های التهابی می‌شوند که در دو گروه جای می‌گیرند (الف) C-C که عمدتاً به وسیله Tcell ترشح می‌شود که مهم‌ترین آنها جاذب مونوسیت^۱ است و (ب) C-X-C که شامل IL-8 است و به وسیله ماکروفاژها تولید می‌شود.

۵- همتوپیتین‌ها: که چندین عضو از عوامل تحریک‌کننده کلونی در آن است.

1 - Redundant

2 - Taxis

3 - Monocytic chemotaxic protein

4 - Affinity

فصل ۵

اختلالات دستگاه ایمنی

می‌شوند. بیماری‌های مرتبط با این نوع مکانیسم متنوع هستند. واکنش‌های انتقال خون، اریتروبلاستوز جنینی، واکنش‌های دارویی و پمفیگوس ولگاریس^۱.
(۲) سیتوتوکسیسیته سلولی وابسته به آنتی‌بادی^۲ که به صورت کشتن از طریق انواعی از سلول‌هاست که دارای گیرنده قسمت Fe ایمونوگلوبولین IgG هستند (FcR) که هدف‌های پوشیده شده با آنتی‌بادی را بدون فاگوسیتوز یا تثبیت مکمل، لیز می‌کند این سلول‌ها شامل گرانولوسیت‌ها و NK‌ها هستند.

نکته

- گاهی به جای IgG، IgE هم کار مشابه را انجام می‌دهد.

این مواد میانجی بر دو نوع است:

اولیه: هیستامین، آدنوزین، هیارین و پروتازهای خنثی.
ثانویه: (الف) پیتیدی: (۱) لکوتری‌ان‌ها B_۲ (کموتاکسی) C_۴ (واژواکتیو). (۲) پروستاگلاندین D_۲ (۳) PAF ← آزاد کردن هیستامین. (ب) **سیتوکین‌ها** ← TNF ← فعال شدن لکوسیت‌ها و IL-۴ مهم‌ترین آن‌ها هستند ← نیاز برای ساخت IgE.

(۳) اختلال کارکرد سلولی با میانجی‌گری آنتی‌بادی که آنتی‌بادی‌ها بدون آزار سلولی باعث اختلال می‌شوند. مثل میاستنی گراو^۳ (آنتی‌بادی‌ها با گیرنده استیل کولین واکنش می‌دهند و باعث مهار انتقال پیام عصبی و در نتیجه سبب ناتوانی عضلانی می‌شود) و گریوز^۴ (که آنتی‌بادی خاصیت TSH را تقلید می‌کند).

- 1 - Pemphigus Vulgaris
- 2 - (ADCC) Antibody Dependent Cell Mediated Cytotoxicity
- 3 - Myasthenia gravis
- 4 - Graves Disease

نکته

- آئوزینوفیل‌ها هم به وسیله پروتئین بازی اصلی و پروتئین کاتیونی آئوزینوفیل و نیز لکوتری‌ان C_۴ روند رها سازی میانجی‌های ماست سل را فعال می‌کنند و در ازدیاد حساسیت نوع I نقش مهمی بازی می‌کند.
- استعداد ابتلا به واکنش‌های موضعی نوع I به طور ژنتیکی کنترل می‌شود و اصطلاح «آتوپی» برای اشاره به زمینه خانوادگی ابتلا به این قبیل واکنش‌های موضعی به کار می‌رود.
- برخی تظاهرات بالینی واکنش نوع I عبارتند از: آسم، تب یونجه، آلرژی نازوبرونشیال و شوک آنافیلاکسی.
- افزایش حساسیت نوع I به ویژه واکنش‌های التهابی مرحله دیررس نقش محافظتی مهمی در چندین عفونت انگلی ایفا می‌کند. همچنین IgE به مقدار زیادی در پاسخ به بسیاری از عفونت‌های کرمی تولید می‌شود.

عملکرد II‌ها:

- ۴ فعال سازی B سل
- ۵ فراخوانی آئوزینوفیل
- ۱۳ تحریک ترشح موکوس از اپی‌تلیال سل‌ها

افزایش حساسیت نوع II (وابسته به آنتی‌بادی)

این نوع واکنش بر ضد آنتی‌ژن‌های هدف موجود بر سطح سلول‌ها یا اجزای بافتی پدید می‌آید که ممکن است مولکول ذاتی غشای سلول و با ماتریکس خارج سلولی آن بافت باشد یا یک ماده برون زاد جذب شده مثل دارو. این واکنش ۳ مکانیسم دارد:

(۱) وابسته به مکمل که به دو روش امکان پذیر است. **الف) لیز مستقیم** (ثابت شدن کمپلمان به کمپلکس Ag-Ig و لیز سلول) و یا **ب) اوپسونیزاسیون** (به وسیله C3b که سلول‌ها نسبت به فاگوسیتوز حساس

GBS پاتولوژی

افزایش حساسیت نوع III

(میانجی گری به وسیله مجموعه ای ایمنی)

واسکولیت، گلو مرونفریت و آرتریت است. روشن است که فقط آنتی بادی های تثبیت کننده کمپلمان یعنی IgG و IgM می توانند چنین ضایعاتی ایجاد کنند؛ ولی IgA از مسیر آلترناتیو^۱ می تواند آسیب بافتی ایجاد کند.

مورفولوژی

این بیماری معمولاً به صورت واسکولیت حاد نکروز دهنده است و در جدار رگ «نکروز فیبروینوئید» ایجاد می شود. اگر انسان به طور مداوم با آنتی ژن تماس داشته باشد ممکن است بیماری به صورت لوپوس اریتماتوز^۲ (SLE) یا پلی آرتریت گرهی^۳ در بیاید (و یا سایر گلو مرونفریت ها و واسکولیت های مختلف).

نکته

- واکنش آرتوس یک منطقه متمرکز نکروز بافتی است که در اثر واسکولیت حاد نوع III در محل تزریق اشتباه دارو (معمولاً IM) رخ می دهد.

افزایش حساسیت نوع IV (با میانجی گری سلول)

این نوع افزایش حساسیت، یک واکنش طبیعی بدن به برخی پاتوژن ها مثل باسیل سل است. با این حال این فرایند منجر به مرگ سلول ها و آسیب بافتی می شود. که البته در برابر آنتی ژن های خودی هم می تواند رخ دهد. البته در ماتییت پوستی و واکنش رد پیوند هم از همین دسته است. سلول های مرتبط، معمولاً cell T حساس شده اختصاصی است و آنتی بادی در آن نقشی ندارد و بر دو نوع است:

این واکنش به واسطه رسوب کمپلکس های آنتی ژن- آنتی بادی رخ می دهد که به دنبال آن فعال شدن کمپلمان و تجمع لکوسیت های چند هسته اتفاق می افتد. Ag می تواند درون زاد (DNA) یا برون زاد (باکتری) باشد. این کمپلکس ها ممکن است در خون تشکیل شود یا رسوب دهد و یا آنتی ژن های خارج رگی کاشته شده در بدن باشد. این واکنش ها را به دو دسته سیستمیک (عمومی) و متمرکز تقسیم می کنند که نوع سیستمیک کل بدن را فرا می گیرد؛ ولی در نوع متمرکز قسمتی از بدن مثل مفاصل، پوست یا کلیه را درگیر می کند.

بیماری عمومی ناشی از مجموعه ایمنی

این بیماری ها را می توان به سه مرحله تقسیم کرد: (۱) تشکیل کمپلکس ایمنی در خون (۲) رسوب کمپلکس در بافت (۳) واکنش التهابی در همان محل. بیماری حاد سرم، نمونه مهمی از این نوع بیماری است.

دو عامل در ته نشینی و بیماری زایی کمپلکس های ایمنی نقش دارد: (۱) اندازه کمپلکس که معمولاً اندازه های کوچک تا متوسط بیشتر باعث بیماری می شوند (۲) وضعیت سیستم فاگوسیت که اختلال و یا اضافه بار آن سرعت ته نشینی را افزایش می دهد. البته عواملی همچون بار الکتریکی، میل ترکیبی آنتی بادی و... نیز در بیماری زایی نقش دارد.

مجموعه ایمنی در هر محلی که رسوب کند، آسیب های بافتی مشابه می دهد. فعال شدن کمپلمان نقش اصلی را در بیماری زایی این آسیب ها بازی می کند و سبب آزاد شدن مواد فعال ایمونولوژیک می شود؛ مثل آنافیلاتوکسین ها (C3a و C5a) و مواد کموتاکسیک (C5b و C4b+ C3b) و این باعث حرکت و فعالیت گلبول های سفید و التهاب حاد یا مزمن (اکثراً) خواهد شد که معمولاً

- 1 - Alternative pathway of Complement Activation
- 2 - Systemic Lupus Erythromatosus
- 3 - Polyarteritis nodosa

فصل ۵

اختلالات دستگاه ایمنی

۲) سیتوتوکسیسته با میانجی‌گری مستقیم CTL:

که سلول‌های حساس شده از نوع $CD8^+$ هستند و سلول‌های هدف دارای آنتی‌ژن را می‌کشد. این سیستم روش محافظتی بدن در برابر ویروس‌هاست و شاید در برابر تومور هم حساس باشد. روش کشتن به دو مکانیسم است: (a) **پرفورین-گرانزیم**. پرفورین پروتئینی ذخیره شده در CTL است که در غشای سلول سوراخ ایجاد می‌کند و سپس گرانزیم وارد سلول‌ها شده و روند آپوپتوز را فعال می‌کند. (b) **Fas-FasL** مولکول Fas بر روی سلول‌ها قرار دارد و CTL‌ها دارای لیگاند Fas (FasL) هستند [خیلی مشابه با TNF است] و این اتصال پیام آپوپتوز را به سلول القا می‌کند.

وازنش پیوند

یک واکنش ایمنولوژیک است که هم آنتی‌بادی و هم ایمنی با واسطه سلول در آن نقش دارند و در پیوندهای آلوگرفت مشاهده می‌شود.

وازنش با واسطه سلولی T

از نوع کلاسیک است و ظرف ۱ تا ۲ هفته اثر خود را نمایان می‌کند که به دنبال سایتوکاین‌های ترشح شده از $CD4^+$ T ایجاد می‌شود و روش آن هم DTH است. این واکنش را پاسخی به MHC غیر خودی نیز می‌نامند که از دو طریق رخ می‌دهد:

۱) مستقیم: MHC روی سلول‌های بافت پیوند

به وسیله APC‌ها بروز می‌یابد و سلول‌های Th میزبان به دنبال شناسایی D-HLA دهنده تکثیر یافته، سیتوکین تولید می‌کنند. (واکنش DTH) CTL‌ها هم گروه MHC I را شناخته و به کمک تحریک‌های Th1 تمایز یافته و به بافت حمله می‌کند.

۲) غیر مستقیم: HLA دهنده به وسیله APC (عمدتاً

توسط لنفوسیت‌های $CD4^+$) پردازش شده و ارائه می‌شود و عمدتاً عمل DTH انجام می‌شود.

۱) افزایش حساسیت دیررس^۱: که نوع کلاسیک

آن واکنش توپرکولین است و مشخصه آن افزایش حساسیت دیررس به واسطه سلول‌های $Th1$ ($CD4^+$) و ماکروفاژهاست. در اثر بیماری ایدز (HIV+) به علت سرکوب $CD4^+$ ‌ها این واکنش از بین می‌رود. سیتوکین‌های مرتبط با این واکنش عبارتند از: IL12 (از ماکروفاژها ترشح و باعث ازدیاد $Th1$ می‌شود)، IFN (فعال کننده ماکروفاژهاست و باعث افزایش فاگوسیتوز و افزایش ترشحات از جمله IL12 و TGF می‌شود IL-2). که باعث تکثیر سلول‌های T می‌شود TNF و لنفوتوکسین که اثرات مهمی بر سلول‌های اندوتلیال می‌گذارد (مثل افزایش ترشح NO و القای ترشح IL-8).

التهاب گرانولوماتوز: شکل خاصی از واکنش افزایش

حساسیت دیررس در حضور آنتی‌ژن‌های پایدار و غیر قابل تخریب ایجاد می‌شود. ابتدا سلول‌های T و سپس ماکروفاژ جایگزین می‌شوند که این ماکروفاژها به صورت بزرگ، صاف و انوزینوفیلیک در می‌آیند و به آنها سلول‌های اپی‌تلوئید گفته می‌شود. این سلول‌ها می‌توانند به هم متصل شوند و به صورت سلول‌های غول پیکر^۲ در بیایند که معمولاً در مرکز التهاب است (در اثر IFN). این التهاب معمولاً در اطراف با حلقه‌ای^۳ از لنفوسیت‌ها احاطه می‌شوند.

نکته

- افزایش حساسیت تأخیری روش حفاظتی اصلی بدن در برابر پاتوژن‌های درون سلولی مثل مایکوباکتریوم‌ها، قارچ‌ها و برخی انگل‌ها بوده و در واکنش پیوند و ایمنی تومور هم دخالت دارد.
- درماتیت تماسی نمونه‌ای از DTH است که در اثر حساسیت بدن به پنتادسیل کاتکول (اورشیول) است.

1 - Delayed Type Hypersensitivity (DTH)

2 - Giant Cells

3 - Rim

GBS پاتولوژی

واژنش با میانجی‌گری آنتی‌بادی

(۱) **واژنش فوق حاد:** وقتی اتفاق می‌افتد که آنتی‌بادی ضد Ag بافت پیوندی در فرد گیرنده موجود باشد. این حالت معمولاً در زنانی که چندین فرزند به دنیا آورده‌اند و آنتی‌بادی ضد HLA پدیری دارند و یا بافت‌هایی با گروه خونی متفاوت از فرد گیرنده به فرد پیوند زده شود که این حالت باعث تثبیت کمپلمان و ترومبوز خواهد شد.

(۲) **آنتی‌بادی‌های هومورال ضد HLA** که با میانجی‌گری سلول T پدیدار می‌شود. هدف اصلی، آندوتلیوم رگی است که سبب تخریب دیواره و ایجاد ترومبوز می‌گردد که نهایتاً منجر به نکروز انعقادی بافت می‌گردد و روش آن ADCC است (روش ازدیاد حساسیت نوع II).

ریخت‌شناسی (مورفولوژی)

(۱) **واژنش فوق حاد:** ظرف حداکثر چند ساعت رخ می‌دهد و با آرتریت - آرتریولیت حاد گسترده، نکروز ناشی از ایسکمی مشاهده می‌شود.

(۲) **واژنش حاد:** ظرف یک یا دو هفته، در افرادی که ایمنی سرکوب نشده باشد و یا حتی سال‌ها بعد در افرادی که ایمنی به طور معمول سرکوب شده باشد رخ می‌دهد و معمولاً همراه با واسکولیت (رد پیوند هومورال) است و ارتشاح سلول‌های تک هسته‌ای (رد پیوند سلولی) مشاهده می‌شود.

(۳) **واژنش مزمن:** معمولاً مدت زیادی بعد از پیوند (چندین ماه تا چندین سال) با تغییراتی نظیر فیبروز بینابینی، خرابی پارانشیم بافت و ارتشاح مداوم سلولی وجود دارد و یا حتی به صورت آرتریت تکثیری بروز کند.

روش‌های افزایش بقای پیوند

جور کردن HLA‌های پیوندی بهترین راه جلوگیری از رد پیوند فوق حاد است که این امر در خانواده‌ها بهتر انجام می‌شود. سرکوب ایمنی فرد دریافت‌کننده در همه موارد (به‌جز پیوند دو قلوهای همسان) یک ضرورت عملی است. داروهایی مثل آزاتیوپرین، سیکلوسپورین و کورتیکواستروئیدها نمونه‌هایی از داروهایی سرکوب ایمنی هستند. البته این کار امکان ابتلا به برخی پاتوژن‌ها را (مثل EBV) افزایش می‌دهد. همچنین احتمال ابتلا به کارسینومای سلول سنگفرشی و سارکوم کارپوزی و کارسینوم اسکوآموس ناشی از HPV افزایش می‌یابد.

نکته

- در پیوندهای کبد و قلب به علت کوتاه بودن زمان و حیاتی بودن عضو فقط وضعیت گروه خونی ABO، فقدان آنتی‌بادی پیش ساخته، شکل بدن و سن را مورد بررسی قرار می‌دهند.
- پیوند مغز استخوان برای پیوند سلول‌های بنیادی خون ساز انجام می‌شود. این کار معمولاً در افرادی که دچار بدخیمی‌های خونی و برخی سرطان‌های غیر خونی هستند، انجام می‌شود.

تحمل ایمنی:

مرکزی: حذف لنفوسیت‌های B و T که به آنتی‌ژن‌های خودی عرضه شده در تیموس و مغز استخوان پاسخ می‌دهند (آپوپتوز).

محیطی: آنرژي: غیرفعال شدن دائم سلول‌های T در اثر نبودن کمک‌تحریکی مثل B مخصوص Bcell ها.

مرگ سلولی ناشی از فعال شدن: در اثر Fas - FasL برخی از سلول‌های T خودایمن حذف می‌شوند (آپوپتوز).

سرکوب محیطی توسط سلول: TT تنظیم‌کننده توسط IL۱۰ و TGFB.

فصل ۵

اختلالات دستگاه ایمنی

غالباً آنها را به اختلالات «کلاژن - رگی» یا «بیماری‌هایی بافت همبند» متهم می‌کنند. علت اصلی این بیماری‌ها از دست رفتن تحمل خودی است که در حالت عادی به آن تحمل ایمونولوژیک^۵ (عدم پاسخ به آنتی‌ژنی خاص) می‌گویند. به طور کلی تحمل ایمنی را به دو قسمت تقسیم می‌کنند. به جدول صفحه بعد دقت کنید.

از کار افتادگی یک یا چند مکانیسم تحمل خودی می‌تواند مهار یک حمله ایمنی علیه بافت را از بین ببرد. برخی از مکانیسم‌های شناخته شده در «از دست رفتن تحمل» عبارتند از:

۱ - نارسایی روند مرگ سلولی ناشی از فعال شدن: نقص فرآیند Fas-FasL می‌تواند امکان تداوم سلول‌های T فعال علیه خودی را افزایش دهد. این نقص معمولاً بیماری‌هایی شبیه SLE به وجود می‌آورد. جهش در ژن تنظیم‌کننده AIRE می‌تواند موجب این نوع اختلال شود که به سندرم اتوانتی‌بادی پُلی‌اندوکراین^۶ معروف است. همچنین جهش در ژن Fas نیز با ایجاد بیماری لنفوپرولیفراتیو خوایمینی (ALPS) علت مشابهی دارد.

۲ - از بین رفتن آنرژي^۷ سلول T: اگر سلول‌هایی که بالقوه علیه بدن هستند را مجبور به ایجاد مولکول‌های کمک تحریکی کنیم، آنرژي از بین خواهد رفت. این مولکول معمولاً BV-۱ است که می‌تواند باعث اسکروز متعدد^۸ و آرتریت روماتوئید^۹ شود.

۳ - حذف نیاز سلول B به سلول CD4+: اگر سلول B خود ایمن به وسیله سلول T کمک نشود، آنرژي می‌یابد؛ ولی اگر نیاز سلول B از بین برود (به وسیله تعدیل اپی‌توپ مربوط به T برای آنتی‌ژن خودی که بتواند آن

برای این کار قبل از پیوند، فرد در برابر اشعه با دوز بالا قرار می‌گیرد تا سلول‌های خونساز خودی از بین برود. این پیوند دو مشکل عمده دارد: الف) وازنش پیوند که به وسیله NK و CTL انجام می‌شود، زیرا این دو سلول نسبت به اشعه مقاوم هستند (زیرا تقسیم نمی‌شوند) ب) بیماری پیوند علیه میزبان^۱ هنگامی رخ می‌دهد که سلول‌های واجد کفایت ایمونولوژیک به فرد با ایمنی ضعیف پیوند شود که معمولاً در پیوندهای مغز استخوان و یا بافت‌هایی مثل کبد که واجد مقدار زیادی سلول‌های لنفاوی هستند، دیده می‌شود. در این صورت یاخته‌های T بافت پیوندی، بافت میزبان را بیگانه تلقی کرده و به آنها تولرانس^۲ (تحمل) پیدا نمی‌کند. هر دو سلول CD4+ و CD8+ به هر دو روش DTH و سیتوتوکسیسیته مستقیم (CTL) CD8+ باعث بیماری GVHD خواهند شد. بافت‌های درگیر شونده عبارتند از: سیستم ایمنی، پوست (بثورات جلدی؛ نوع حاد (SS)^۳، GVHD در نوع مزمن (GVHD)، کبد (نوع مزمن GVDH) و دستگاه گوارش (خونریزی و اسهال خونی، تنگ شدگی مری؛ نوع مزمن (GVHD).

بیماری‌های خود ایمنی

وجود واکنش ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های خودی را بیماری‌های خود ایمن می‌نامند. البته همه اتوانتی‌بادی‌ها^۴ مضر نیستند. در بیماری‌های خود ایمن تغییرات پاتولوژیک عمدتاً در درون بافت همبند و رگ‌های خونی اندام‌های مختلف یافت می‌شود؛ به همین دلیل

- 5 - Immunologic Tolerance
- 6 - autoimmune polyendocrine
- 7 - Anergy
- 8 - Multiple Sclerosis (MS)
- 9 - Rheumatoid Arthritis (RA)

- 1 - Graft Versus Host Disease (GVHD)
- 2 - Tolerance
- 3 - Systemic Sclerosis
- 4 - Autoantibodies

آنتی‌بادی‌هایی که علیه آنتی‌ژن‌های خودی باشد.

GBS پاتولوژی

لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE)

یک بیماری خود ایمن چند دستگاهی^۲ با تظاهرات گوناگون^۳ است. معمولاً در پوست، کلیه، قلب، مفاصل و غشاهای سروزی بروز می‌کند و از نظر ایمونولوژیکی آنتی‌بادی ضد هسته‌ای فراوانی در آن دخالت دارد. همانند اکثر بیماران خود ایمنی اکثریت آنها زن هستند. (در این بیماری نسبت زن به مرد ۹:۱ است) علت اصلی آن نیز نقص در حفظ تحمل خودی است. آنتی‌بادی‌های خودی در این بیماری به دودسته تقسیم می‌شوند: ۱- علیه اجزای سیتوپلاسم و هسته به طور غیر اختصاصی و ۲- علیه سطح گلوبول‌های خونی و فسفولیپیدهای مخصوص.

آنتی‌بادی‌های ضد هسته به ۴ دسته عمده تقسیم می‌شوند: ۱- ضد DNA، ۲- ضد هیستون، ۳- ضد پروتئینی‌های غیر هیستون و ۴- ضد آنتی‌ژن هستکی. اگر به طور کلی بخواهیم آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای را تقسیم کنیم باید از روش ایمونوفلوئورسنت غیر مستقیم بهره بجویم که طرح‌هایی به ما می‌دهد. بر این اساس ANAها به ۴ گروه طبقه‌بندی می‌شوند: یکنواخت، حلقه‌ای یا محیطی (شایع‌ترین حالت ناشی از DNA دو رشته‌ای)، منقوط (شایع‌ترین الگو) و هستکی.

نکته

- ANAs و آنتی‌ژن اسمیت خاص SLE هستند.

آنتی‌بادی ضد سلول‌های خونی هم معمولاً علیه فسفولیپیدهاست که گاهی با کاردیولپین واکنش می‌دهد. به همین دلیل در آزمایش سیفیلیس واکنش متقاطع می‌دهد. نکته جالب این است که این آنتی‌بادی در

را در Tهای حذف‌نشده بشناسد) خود آن به تنهایی برای خود ایمنی کافی است. این مکانیسم در آنمی همولیتیک خود ایمنی ناشی از تجویز برخی داروها بروز می‌کند.

۴- نارسایی سرکوب به واسطه سلول T: به‌وسیله نوعی سلول CD4+ T که IL۱۰ ترشح می‌کند و باعث سرکوب تکثیر اختصاصی آنتی‌ژن سایر سلول‌های T شود که این اتفاق به دنبال ایجاد جهش در ژن FOXP۳ بوده و سبب ایجاد بیماری به نام IPEX می‌شود.

۵- خروج آنتی‌ژن‌های جدامانده^۱: برخی آنتی‌ژن‌ها در طحال عرضه نمی‌شود زیرا به طور عادی هیچ‌گاه در معرض خون یا سلول‌های T قرار نمی‌گیرد مثل قرنیه و بیضه. حال اگر به‌وسیله ضربه یا واکتومی آنتی‌ژن‌ها وارد خون شود آنگاه ایمنی علیه آنها وارد عمل می‌شود.

عوامل ژنتیکی دخیل در خود ایمنی را به سه روش اثبات کرده‌اند: ۱- جمع شدن چندین بیماری خود ایمن در یک خانواده، ۲- وابسته چندین بیماری به HLAها و ۳- القای بیماری‌های خود ایمن در روش‌های ترانس ژنتیک.

عوامل میکروبی دخیل در خود ایمنی نیز به طرق مختلف اثرات سوء خود را به سیستم ایمنی القا می‌کنند از جمله:

۱- با ایجاد نکروز و التهاب سبب افزایش مولکول‌های تحریک‌کننده بر روی APCها و در نهایت سبب فعال شدن خودی سلول‌های T می‌شود.

۲- عوامل میکروبی ممکن است با داشتن و بروز آنتی‌ژن‌های سطحی مشابه با بافت‌های خودی ایجاد پاسخ ایمنی علیه خود بافت کنند همانند آنچه در روماتیسم قلبی رخ می‌دهد که استرپتوکوکوس با آنتی‌ژن‌های مشابه قلبی سبب ایجاد ایمنی علیه قلب می‌کند.

2 - Multisystemic

3 - Prototypic

1 - Cryptic

فصل ۵

اختلالات دستگاه ایمنی

مکانیسم آسیب بافتی

اکثر ضایعات به وسیله مجموعه‌های ایمنی (افزایش حساسیت نوع III) میانجی‌گری می‌شود مثل مجموعه DNA-Anti DNA که در گلومرول‌ها دیده می‌شود. همچنین اتوآنتی‌بادی‌های ضد یاخته‌های سرخ، سلول‌های سفید و پلاکت‌ها اثرات خود را از طریق حساسیت نوع III اعمال می‌کنند. در بافت‌ها، هسته سلول‌های آسیب‌دیده با ANA واکنش داده و طرح کروماتین خود را از دست داده و طرح همگن به دست می‌آورند که اصطلاحاً به اجسام LE یا اجسام هماتوکسیلین معروف هستند. توجه شود که اجسام LE تنها در محیط بدن^۳ دیده می‌شود. ولی سلول LE در محیط آزمایشگاه^۴ دیده می‌شود که شامل نوتروفیل یا ماکروفاژی است که هسته دنا توره يك سلول آسیب دیده را بلعیده‌اند.

خارج بدن (تست‌های آزمایشگاهی) باعث جلوگیری از انعقاد می‌شود ولی در بدن حالت پیش انعقادی ایجاد می‌کند و باعث بروز ترومبوزهای سیاهرگی، سرخرگی، ترومبوسیتوپنی و... می‌شود (سندرم آنتی‌بادی فسفولیپید).

عوامل مختلف دخیل در SLE

عوامل ژنتیکی: به HLA-DR3 و HLA-DR2 مربوط می‌شود.

عوامل غیر ژنتیکی: بارزترین آنها بروز سندرم شبیه SLE در استفاده از برخی داروها مثل پروکائین آمید و هیدرالازین است. البته قرارگیری در معرض اشعه ماوراء بنفش ممکن است این امر را تشدید کند (به علت تخریب DNA و آزاد شدن IL-2).

عوامل ایمونولوژیک: به وجود آمدن آنتی‌بادی‌هایی از يك گروه چند دودمانی^۱ انتخابی از سلول‌های B فعال شده به واسطه 2TLRs به آنتی‌ژن‌های خودی است که مسئولیت آن بر عهده CD4+ هاست.

الگوی ANA	آنتی‌ژن هسته‌ای هدف	نوع بیماری خودایمن اختصاصی
همگن-Diffuse	کروماتین، هیستون و DNA دو رشته‌ای	----
محیطی-Rim	فقط ANA دورشته‌ای	لوپوس ناشی از برخی داروها
خال خال-Speckled	اجزای غیرسازنده هسته مثل هیستون A-sm، ss	
هستگی-neucleolar	علیه هستک	اسکلروز عمومی

3 - In Vivo
4 - In Vitro

1 - Oligocolonal
2 - Toll-like receptor

GBS پاتولوژی

مورفولوژی

برطبق رده‌بندی سازمان بهداشت جهانی به ۵ نوع تقسیم می‌شود:

(الف) در مشاهده میکروسکوپی، طبیعی به نظر می‌رسد و کاملاً نادر است (I).

(ب) گلودونفریت مزانژریال لوپوسی II که شامل علائم خفیف و ته‌نشینی در مزانژیوم است.

(ج) گلودونفریت تکثیری - کانونی III فقط در قسمتی از گلودونفریت و در کمتر از نیمی از گلودونفریت‌ها همراه با هم‌چوری^۲ و پروتئین‌اوری^۳ میکروسکوپی

(د) گلودونفریت تکثیری منتشر (IV) که وخیم‌ترین نوع لوپوس است. همه گلودونفریت‌ها درگیر هستند، هم‌چوری و پروتئین‌یوری متوسط تا شدید دارند. فشار خون بالا و کلیه نارساست. نمای حلقه‌های سیمی و بررسی بیوپسی مربوط به این مرحله است.

(ه) گلودونفریت غشایی (V) ضخیم‌شدگی گسترده جدار مویرگ‌ها که پروتئین‌یوری بسیار شدید دارند.

(و) گلودونفریت اسکروزان پیشرفته.

شاخص‌ترین تغییرات مورفولوژی در نتیجه رسوب مجموعه ایمنی بافت‌های مختلف به وجود می‌آیند. علائم یازده گانه‌ای دارد که عبارتند از: ۱- راش‌های پروانه‌ای که در اثر تماس با اشعه UV بدتر می‌شود. تخریب میعانی اپی‌درم و محل اتصال درم به اپی‌درم رخ می‌دهد و حاوی ارتشاح سلول‌های تک هسته‌ای است؛ ۲- راش دیسکوئید؛ لکه‌های برجسته با پوسته‌های کراتوتیک؛ ۳- حساسیت به نور؛ ۴- زخم دهانی بدون درد؛ ۵- واسکولیت حاد نکروزدهنده که یک آرتریت^۴ مزمن

است. ۶- اختلال نورولوژیک که شامل تشنج و سایکوز^۵ است. ۷- اختلالات هماتولوژیک به علت آنتی‌بادی ضد فسفولیپید معمولاً به صورت آنتی همولیتیک همراه با رتیکولوسیتوز؛ ۸- اختلال ایمونولوژیک شامل آنتی‌بادی ضد DNA و آنتی Sm (ممکن است آنتی‌بادی ضد فسفولیپید هم باشد). ۹- آنتی‌بادی ضد هسته‌ای که با روش ایمونوفلوروسانس مشخص می‌شود. ۱۰- درگیری مفصلی و سروریت که شامل از شکل افتادگی^۶ نیست ولی شامل تورم و ارتشاح سلول‌های تک هسته‌ای است و همچنین التهاب پریکارد، اندوکارد [که به آن آندوکاردیت لیمن-ساکس^۷ گویند] و پرده جنب ۱۱- درگیری کلیوی که مهم‌ترین مشکل این بیماران است.

نکته

- در SLE طحال ممکن است بزرگ شود و شریان منشعب شونده آن بزرگ شده و ضایعات پوست پیازی ایجاد کند.
- آندوکاردیت لیمن ساکس را آندوکاردیت زگیلی شکل غیر باکتریایی گویند که به شکل رسوبات زگیلی نامنظم در سطوح لت‌های دریچه‌های قلب است.

عامل اصلی مرگ در SLE: نارسایی کلیه، عفونت‌های مکرر، بیماری‌های قلبی-عروقی.

- 1 - Focal
- 2 - Hematuria
- 3 - Proteinuria
- 4 - Arteritis

- 5 - Psychosis
- 6 - Deformity
- 7 - Libman-Sacks Endocarditis

فصل ۵

اختلالات دستگاه ایمنی

اسکلروز منتشر (SS)

بیماری احشایی است که سبب فیروز بیش از حد بافت‌ها شده و ناتوانی و مرگ را به دنبال دارد. شیوع آن در زنان ۳ برابر است و در دهه سوم تا پنجم عمر رخ می‌دهد. بر اساس علائم بالینی به ۲ گروه تقسیم می‌شوند:

۱- منتشر (Diffuse) ۲- محدود.

در نوع منتشر درگیری گسترده پوستی در هنگام شروع بیماری و پیشرفت سریع و درگیری زودرس احشایی مشخص می‌شود. در نوع محدود درگیری پوستی بیشتر محدود به انگشتان، ساعد و صورت است. بعضی بیماران با بیماری محدود دچار ترکیبی از کلسینوز، پدیده رینود، اختلال حرکت مری، اسکلروداکتیلی و تانژکتازی نیز می‌شوند که سندرم CREST (از حروف اول هر کدام از این اختلالات گرفته شده است) نامیده می‌شود. سلول‌های CD4+ به علت نامعلوم در پوست تجمع می‌یابند و سیتوکین‌های محرك مونسیت و فیبروبلاست آزاد می‌کنند. دو آنتی‌بادی ضد هسته‌ای یکی علیه DNA توپوایزومراز I آنتی (Scl-70) و آنتی‌بادی علیه سانترومر در این بیماری دیده می‌شوند که اولی اختصاصی تر است.

نکته

- سندرم کرسست از ابتدای کلمات زیر که مجموعه‌ای از علائم است گرفته شده است:
1-Calcinosis, 2-Raynaud syn
3-Esophagus Malfunction
4-Sclerodactyly 5-Telangiectasia

علائم بالینی در پوست (در دست و نواحی دیستال پیشرونده به پروگزیمال) افزایش تراکم کلاژن در درم و نازک‌شده اپی‌درم مجرای گوارش (معمولاً در مری به‌صورت آتروفی پیشرونده و ایجاد ریفلاکس و نیز سوء جذب در روده)، دستگاه اسکلتی (به صورت سینوویت

آرتریت روماتوئید (RA)

یک بیماری التهابی مزمن و عمومی است که سینوویت تکثیری غیر چرکی نامیده می‌شود که بعداً به تخریب غضروف‌ها می‌پردازد میزان شیوع ۱٪ و در زنان بیشتر است (۱:۳) زمان بروز دهه دوم تا چهارم عمر است.

سندرم شوگرن^۱

یک بیماری مزمن است که علائم آن خشکی چشم‌ها^۲ و دهان^۳ با واسطه ایمنی است و بر دو نوع است:
۱- فاقد بیماری همراه که سندرم «سیکا» نامیده می‌شود و
۲- همراه سایر بیماری‌های اتوایمن مثل RA و SLE. اکثر آنها اتوآنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های ریبونوکلوپروتئینی (RNP) به نام (B-SS)La و (A-SS)Ro (که مهم‌ترین است) دارند. این اتوآنتی‌بادی‌ها در درصد کوچکی از بیماران مبتلا به SLE نیز دیده می‌شوند و بنابراین برای سندرم شوگرن تشخیصی نیستند. بیماری احتمالاً به علت از بین رفتن تحمل CD4+ آغاز می‌شود. کاهش اشک و بزاق (سندرم سیکا) که مشخصه این بیماری است از ارتشاح لنفوسیتی و فیروز غدد اشکی و بزاقی ناشی می‌شود.

نکته

- لنفوم غیر هوچکینی سلول B در این بیماران ۴۰ برابر افزایش می‌یابد که اکثراً از نوع لنفوم‌های ناحیه حاشیه‌ای هستند.

- 1 - Sjogrens Syndrome
- 2 - Keratoconjunctivitis Sicca
- 3 - Xerostoma

GBS پاتولوژی

بیماری IgG4

غالبا با افزایش سطح سرمی IgG4 مشخص می‌گردد این بیماری تا حدودی تمام دستگاه‌های بدن را تحت تأثیر قرار می‌دهد از جمله: غدد بزاقی، سیستم صفراوی، بافت‌های دور چشمی، کلیه‌ها، ریه‌ها، منتر، پستان، پروستات و...

بیماری‌های کمبود ایمنی

این بیماری‌ها به دو علت بروز می‌کنند. اولیه به علت نقص در سیستم ایمنی (علل ارثی) و ثانویه در اثر عوامل محیطی، عفونت، سوء تغذیه، پیری، سرکوب ایمنی، خود ایمنی یا شیمی درمانی این بیماری‌ها به صورت افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌ها و اشکال خاصی از سرطان خود را نشان می‌دهند.

حالت‌های کمبود اولیه ایمنی

بیماری‌های نقص ایمنی اولیه شامل نقص در ایمنی اختصاصی (شامل انواع هومورال و سلولی) یا غیر اختصاصی (شامل پروتئین‌های کمپلمان، فاگوسیت‌ها، سلول‌های NK) است. مورد اول براساس جزء اولیه درگیر (سلول‌های B یا T یا هر دو) به گروه‌های کوچکتری تقسیم می‌شود ولی با توجه به تعامل وسیع بین لنفوسیت‌های B و T، تمایز بین این گروه‌ها به شکل کامل امکان‌پذیر نیست؛ به ویژه در مورد نقص سلول‌های T که تقریباً همیشه منجر به اختلال در ساخت آنتی‌بادی می‌شود؛ بنابراین کمبودهای منفرد سلول T اغلب از نظر بالینی از کمبودهای مخلوط سلول‌های B و T غیر قابل افتراق هستند.

نقص در ایمنی سلولی: استعداد ابتلا به عفونت‌های ویروسی و قارچی و باکتری‌های درون سلولی.

است و تخریب شایع نیست)، ریه (فشار خون ریوی و اسپاسم ریوی و فیبروز بینابینی)، کلیه‌ها (درگیری رگ‌ها) و قلب (فیبروز لکه‌ای میوکارد) مشاهده می‌شود. یکی از مهم‌ترین علائم، پدیده رینود است که مشخصه آن اسپاسم رگی برگشت‌پذیر در سرخرگ‌هاست. هنگامی که فرد دستش در آب سرد قرار می‌گیرد، سیانوز ایجاد می‌شود. پیش‌بینی سیر این بیماری بسیار مشکل است.

میوپاتی‌های التهابی^۱

چند مورد تقریباً مشابه است که بسیار نادرند و همه آنها دارای سیر بالینی مشابه (ضعف ماهیچه‌ای قرینه و تغییر رنگ ارغوانی)، مورفولوژی بافت شناختی یکسان (ارتشاح لنفوسیت‌ها و تخریب ماهیچه) و واکنش‌های ایمونولوژیک يك شكل (آنتی‌بادی ضد RNA-t سنتتاز به نام Jo-1) هستند.

سایر بیماری‌های خود ایمن ناشایع

بیماری مختلط بافت همبند (MCTD) ممکن است به صورت آرتریت و تورم دست‌ها، پدیده رینود، میوزیت، اختلال حرکت مری و غیره بروز کند که به علت این ویژگی‌های بالینی همپوشان فرض شده که بیماری مجزایی نیست ولی وجود سطوح بالای آنتی‌بادی ضد ریبونوکلوپروتئینی در آن شناخته شده است. عدم درگیری کلیوی و پاسخ به درمان با کورتیکواستروئید از وجوه مثبت این بیماری است.

پلی آرتریت ندوزا: مشخصه آن التهاب نکروزان جدار عروق خونی است که هر نوع رگی ممکن است گرفتار شود.

1 - Inflammatory myopathies

فصل ۵

اختلالات دستگاه ایمنی

است. تظاهرات بالینی ناشی از کمبود آنتی بادی است و بنابراین شبیه بیماری پروتون است. معمولاً این افراد در معرض اختلالات خود ایمن و تومورهای لنفوئید هستند.

کمبود منفرد ایمونوگلوبولین A

شایع ترین بیماری اولیه کمبود ایمنی است. معمولاً بدون علامت است اما دفاع تضعیف شده مخاطی برخی افراد را مستعد ابتلا به اسهال و عفونت های مکرر سینوسی ریوی می سازد. میزان IgM و IgG طبیعی است.

نکته

- در این گونه افراد در صورت تزریق خون مشکلات خاصی ایجاد می شود؛ چون این افراد دارای IgG ضد IgA هستند و وقتی در معرض محصولات پلاسمایی حاوی IgA قرار می گیرند دچار واکنش های آنافیلاکتیک می شوند.

سندرم فزونی IgM^۵

بیماران مبتلا به این نقص ممکن است مقادیر طبیعی IgM بر ضد آنتی ژن ها تولید می کنند، ولی توانایی لازم برای تولید سایر Ig ها شامل IgG و IgA و IgE را ندارند که احتمالاً نقص در ناتوانی سلول های T در القای جابه جایی ایزوتیپ^۶ به سلول های B است برای جابه جایی ایزوتوپ ایمونوگلوبولین ژن CD40L که روی کروموزوم X قرار دارد به همراه CD40 روی سلول های B لازم است. در صورت نقص هر کدام از آنها بیماری به صورت عفونت مکرر با پاتوژن های چرک زا ایجاد می شود، علاوه بر این بیماران مستعد پنومونی ناشی از ارگانیسم های داخل سلولی مانند نوموسییتیس ژيروسی هستند که به علت نقص در ایمنی وابسته به سلول است.

5 - Hyper IgM Syndrome

6 - Isotope switching

نقص در ایمنی هومورال و کمپلمان و فاگوسیتوز؛ استعداد ابتلا به عفونت باکتری های خارج سلولی چرک زا.

آگامگلوبولینمی وابسته به X (بیماری پروتون)^۱

مشخصه آن ناتوانی سلول های B-Pre در تمایز به سلول های B است، در نتیجه، فقدان آنتی بادی (Ig) در خون رخ می دهد که این وقفه در تمایز ناشی از جهش هایی در يك آنزیم تیروزین کیناز^۲ (Btk) است. ژن این آنزیم روی کروموزوم X قرار دارد. مشخصات شکل کلاسیک این بیماری به شرح زیر است: ۱) عدم وجود سلول های B در خون؛ ۲) ابتدایی بودن گره های لنفی، پلاک های پیر^۳، آپاندیس و...؛ ۳) فقدان کامل پلازما سل در بدن و ۴) واکنش با میانجی گری سلول T کاملاً طبیعی است.

نکته

- معمولاً کودک تا ۶ ماهگی از ایمونوگلوبین تهی می شود و پس از آن مستعد به ابتلا به هموفیلوس آنفلوانزا، استرپتوکوک پنومونی و استافیلوکوک اورئوس است. به دلیل نامعلوم بیماری های خود ایمن مثل SLE نیز در ۲۰٪ این افراد رخ می دهد.

کمبود متغیر مشترک ایمنی^۴ (CVID)

این بیماری با کاهش Ig، اختلال در پاسخ آنتی بادی و افزایش عفونت مطرح می شود. ظهور آن دیرتر از بیماری قبلی است. با اینکه مقدار زیادی سلول B در خون وجود دارد؛ ولی پلازما سل بسیار ناچیز است که نشان می دهد اختلالی در مسیر تکامل سلول B به پلازما سل

1 - Brutons Disease

2 - Brutons tyrosine kinase

3 - Peyer's patches

4 - Common Variable Immunodeficiency

GBS پاتولوژی

سندرم دی ژرژ^۱

سندرم دی ژرژ یا هیپوپلازی تیموس، یک نقص مادرزادی در تکامل تیموس است که ناشی از ناهنجاری مادرزادی کیسه‌های حلقی سوم و چهارم است. در نتیجه سلول‌های T تکامل نمی‌یابند. همچنین همراه تیموس غدد پاراتیروئید هم تشکیل نشده و فرد عموماً دچار هیپوکالسمی است. پیوند تیموس در درمان این بیماری موثر بوده است. فقدان ایمنی سلولی در دفاع ضعیف در مقابل قارچ‌ها و عفونت‌های ویروسی خاص منعکس می‌شود. جهش حذف در ناحیه کروموزومی 22q11 در اکثر موارد این سندرم مشاهده می‌شود.

کمبود شدید مرکب ایمنی^۲ (SCID)

مجموعه‌ای از سندرم‌هاست که از نظر ژنتیکی متمایز بوده؛ ولی اشتراک آنها نقص هر دو ایمنی هومورال و سلولی است. اکثراً وابسته به X هستند و به علت جهش ژن کدکننده مشترک که با گیرنده سیتوکینی اینترلوکین‌های ۲، ۴، ۷، ۹ و ۱۵ مشترک است که مهم‌ترین آنها IL-7 است، ایجاد می‌شود که مسئول بقا و تکثیر پیش‌سازهای سلول‌های B و T در مغز استخوان است ۴۰ تا ۵۰٪ از موارد SCID به صورت اتوزوم مغلوب است که علت آن جهش ژن آدنوزین دامیناز است (ADA) که باعث تجمع متابولیت آدنوزین می‌شود و سنتز DNA را مهار می‌کند. در این بیماری تیموس دچار هیپوپلازی شده غدد و بافت‌های لنفاوی آتروفی می‌شوند و مراکز زایای B و T وجود ندارند. این بیماری با پیوند مغز استخوان درمان می‌شود.

کمبود ایمنی همراه با ترومبوسیتوپنی

واگنرما (سندرم ویسکوت - آلدريش^۳)

یک بیماری وابسته به x مغلوب که نهایتاً به عفونت‌های زودرس و مرگ می‌انجامد. در این بیماری تیموس در ابتدا طبیعی است؛ ولی کاهش لنفوسیت‌های T به صورت پیش‌رونده مشاهده می‌شود. بیمار، قادر به تولید Ig ضد آنتی‌ژن‌های قندی نیست و همچنین مستعد ابتلا به لنفوم‌های بدخیم است. پروتئین ژن مسئول را پروتئین سندرم ویسکوت آلدريش گویند که با انتقال پیام به داخل سلول و اسکلت سلولی ارتباط دارد. تنها راه درمان پیوند مغز استخوان است.

کمبود ژنتیکی اجزای کمپلمان

در اینجا فقط به ذکر چند مثال می‌پردازیم: نقص C3 در اختلال پاسخ افراد به عفونت پاتوژنیک نقش دارد. اختلال در اجزایی شامل C1q، C2 و C4 باعث نقص پاکسازی مجموعه‌های ایمنی می‌شود و امکان ابتلا به افزایش حساسیت‌های نوع III را افزایش می‌دهد. فقدان مهارگر C1 استراز باعث خیزرگی ارثی و فقدان سایر اجزا باعث بروز عفونت‌های نایسریایی می‌شود.

نقص در آنزیم اکسیداز فاگوسیتی سبب ایجاد بیماری گرانولوماتوز مزمن می‌شود و اختلال در گیرنده‌های اینترگرین و سلکتین سبب اشکال در اتصال لکوسیت‌ها می‌شود. جهش در TLR3 سبب ابتلا به آنسفالیت‌های هرپس سیمپلکس مکرر می‌شود. جهش در MyD88 احتمال ابتلا به عفونت‌های باکتریایی را بالا می‌برد. جهش در ژن‌های مربوط به پاسخ TH17 فرد را مستعد عفونت‌های قارچی - پوستی و کاندیدیازیس جلدی مخاطی مزمن می‌کند و نیز جهش مربوط به پاسخ TH1 فرد را مستعد عفونت‌های میکوباکتریایی می‌کند.

1 - Digeorges Syndrome

2 - Severe Combined Immunodeficiency

3 - Wiskott - Aldrich Syndrome

فصل ۵

اختلالات دستگاه ایمنی

پاتوژنز: ناشی از عفونت و فقدان شدید سلول‌های T

CD4+ست. ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک نیز مورد هدف ویروس HIV قرار می‌گیرند. مولکول CD4 میل بالایی برای HIV دارد، ولی این اتصال برای عفونت کافی نیست. gp120 پوشش HIV به مولکول‌های سطحی سلول مثل CXCR4 و CCR5 که گیرنده کمپلکس هاست، متصل می‌شود. سپس gp41 باعث تغییر شکل ویروس و باعث آلودگی سلول می‌شود.

نکته

- ۱٪ از سفید پوستان درگیرنده CCR5 دچار جهش‌اند، به همین دلیل نسبتاً به AIDS مقاوم هستند.

پس از درونی شدن، ژنوم با نسخه برداری معکوس^۳ تشکیل cDNA می‌دهد که در حالت خاموش به صورت خطی باقی می‌ماند و بعد از فعال شدن با DNA میزبان یکپارچه می‌شوند و نهفته باقی می‌ماند و بعد از چند سال شروع به ترجمه شدن می‌کنند و ذرات ویروسی درست کرده و باعث لیز سلول می‌شوند. سلول‌های T به طور مداوم از بین می‌روند و سپس پیش سازهای نارس سلول‌های CD4+T نیز از بین می‌روند و علاوه بر آن یاخته‌ای آلوده و غیر آلوده به هم پیوسته و تشکیل سین سیشیاه می‌نمایند که این سلول‌های بهم پیوسته در عرض چند ساعت از بین می‌روند. سلول‌های غیر عفونی دیگر به وسیله اتصال gp120 به CD4 دچار آپوپتوز شده و یا به وسیله سلول‌های CTL کشته می‌شوند. در نتیجه نسبت CD4+ به CD8+ عکس می‌شود و حدود ۰/۵ می‌رسد.

- 3 - Reverse Transcription
- 4 - Complementary DNA
- 5 - Syncytia

کمبود ثانویه ایمنی

این نقص معمولاً در افراد دچار سوء تغذیه، سرطان، سارکوئیدوز یا در بیمارانی که برای درمان بدخیمی تحت شیمی درمانی یا پرتودرمانی قرار می‌گیرند و یا برای جلوگیری از رد پیوند دارویی به نام «سیکلوسپورین» مصرف می‌کنند، دیده می‌شود ولی مهم‌ترین و شایع‌ترین نوع آن نقص اکتسابی ایمنی و رتروویروسی به نام AIDS^۱ است که به وسیله ویروس HIV^۲ ایجاد می‌شود.

سندرم کمبود اکتسابی ایمنی (AIDS)

مشخصه آن سرکوب شدید ایمنی توأم با عفونت‌های فرصت طلب و نئوپلاسم‌های ثانویه و تظاهرات نورولوژیک است. این بیماری ابتدا از آمریکا شروع شد، ولی در حال حاضر در کشورهای جنوب شرقی آسیا و آفریقا بیداد می‌کند. ۵ گروه از افراد معمولاً بیشتر از دیگران در معرض ابتلا به این بیماری هستند ۱- مردان همجنس باز مهم‌ترین گروه است؛ ۲- معتادین به مواد مخدر تزریقی (که معمولاً این دو گروه اخیر همپوشانی دارند)؛ ۳- مبتلایان به هموفیلی که پیش از سال ۱۹۸۵ خون دریافت کرده‌اند؛ ۴- دریافت کنندگان خون و ۵- افرادی که تماس‌های جنسی پرخطر داشته‌اند.

طریقه انتقال عمدتاً به سه روش است: ۱- آمیزشی (شایع‌ترین نوع)، ۲- انتقال غیر خوراکی و ۳- انتقال مادر به نوزاد (عامل اصلی ایدز در اطفال).

پاتولوژی: این بیماری با ویروس HIV ایجاد می‌شود که دو نوع دارد: HIV-1 که در آمریکا، اروپا و آفریقای مرکزی شایع است و شایع‌ترین نوع است و HIV-2 که در آفریقای غربی شیوع دارد [در مورد شکل ویروس و ژن‌های آن به کتب ویروس شناسی مراجعه کنید]. این ویروس دو هدف عمده دارد: دستگاه ایمنی و دستگاه عصبی مرکزی.

- 1 - Acquired Immune deficiency syndrome
- 2 - Human Immunodeficiency Virus

GBS پاتولوژی

تعداد CD4+ ← بیش از ۵۰۰ ← بدون علامت
در هر میکرولیتر ← ۵۰۰-۲۰۰ ← ظهور علائم اولیه
خون ← کمتر از ۲۰۰ ← سرکوب شدید ایمنی

عفونت‌های فرصت طلب مسئول ۸۰٪ مرگ و میرهای مبتلایان است که مهم‌ترین آنها عبارتند از: پنومونی قارچی ناشی از نوموسیستیس ژیروسی، کاندیدیازیس منتشر مخاطی (مروی)، عفونت سیتومگالوویروس، هرپس و عفونت منتشر مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و مایکوباکتریوم‌های آتیبیک (مثل آویوم). اسهال‌های متعدد نیز با کریپتوسپوریدیوم و ایزوسپورابیلی ایجاد می‌شوند ولی عفونت‌های سالمونلا و شیگلانیز شایع هستند. بیمار مستعد عفونت با استرپتوکوک نومونیا و هموفیلوس آنفلوانزا نیز است. شایع‌ترین عفونت CNS توسط توکسوپلاسما ایجاد می‌شود.

میزان بروز برخی تومورها مثل سارکوم کاپوزی (که عامل آن ویروس هرپس انسانی نوع ۸ می‌باشند) لنفومای غیر هوچکینی (در صورت درگیری مغزی از شاخصه‌های ایدز می‌باشد) و لنفوم افیوژن و نیز سرطان گردن رحم در زنان مبتلا به ایدز بالاتر است.

کمپلکس دمانس ایدز معرف برخی اختلالات عصبی مثل نوروپاتی‌های محیطی، آنسفالوپاتی و مننژیت آسپتیک می‌باشد.

نکته

- در بیوپسی گره‌های لنفاوی افراد مبتلا به ایدز در مراحل اولیه عفونت هیپرپلازی فولیکولار مشهود است.

ماکروفاژهای آلوده شده با HIV اکثراً در بافت‌ها یافت می‌شوند حتی در ماکروفاژهایی که حداکثر تمایز خود را یافته‌اند و تقسیم نمی‌شوند هم ایجاد عفونت کرده و تکثیر می‌شوند ولی به اثرات سیتوپاتیک HIV کاملاً مقاوم‌اند و احتمالاً دروازه‌ای برای ورود عفونت HIV هستند. سلول‌های دندریتیک مخاطی و فولیکولی هم در شروع و تداوم عفونت نقش دارند زیرا آنها سلول‌ها را از محیط می‌گیرند (مثل مخاط دستگاه تناسلی). سلول‌های دندریتیکی فولیکولار مخازن HIV در مرکز زایای فولیکول لنفاوی است.

سلول‌های B مستقیماً نقشی ندارند؛ ولی بیماران مبتلا اختلالات شدیدی را در عملکرد سلول‌های B نشان می‌دهند.

▶ **پاتوژنز دستگاه عصبی مرکزی:** هدف ویروس در این دستگاه نوروگلیاست که مهم‌ترین آنها میکروگلیای مغز هستند که جز ماکروفاژها طبقه بندی می‌شوند. آسیب نوروژنیک حاصل از ویروس عمدتاً نتیجه محصولات ویروسی و عوامل محلول مثل سیتوکین‌هاست.

▶ **تاریخچه طبیعی ایدز به سه قسمت تقسیم می‌شود؛ مرحله حاد به نام سندرم رتروویروسی حاد** به معنای پاسخ اولیه فرد دارای صلاحیت ایمنی است و علائمی شبیه به آنفلوانزا دارد؛ **مرحله مزمن میانی** که مرحله محدودیت‌سازی نسبی ویروس است که با دوره نهفتگی بالینی مرتبط است. دستگاه ایمنی دست نخورده می‌ماند و فرد معمولاً بدون علامت است ولی گاهی عفونت‌های فرصت طلب مثل برفک کاندیدیایی رخ می‌دهد؛ **مرحله نهایی بحرانی** که شامل فروپاشی و خیم دفاع میزبان، ویرمی و بیماری بالینی است. شمار سلول‌های CD4+ به کمتر از ۵۰۰ در هر میکرولیتر خون کاهش می‌یابد و اگر به زیر ۲۰۰ برسد، با سرکوب شدید ایمنی همراه است.

فصل ۵

اختلالات دستگاه ایمنی

شیمیایی آمیلوئیدوز خانوادگی A2m مولکولی در ژن MHCI که در دیالیز پالایش نمی‌شود و در خون می‌ماند رسوب در مفاصل و تاندون A مشتق از یک پروتئین غشایی APP ایجاد آلزایمر^۳ یا موضعی باشند (الگوی بیماری را به دو دسته اولیه و ثانویه تقسیم می‌کنیم که البته انواع دیگری نیز دارد که در ذیل شرح می‌دهیم:

(۱) آمیلوئیدوز اولیه (دیسکرازی‌های ایمونوسیتی همراه آمیلوئیدوز) که عموماً از نوع AL است که بهترین مثال میلوم چندگانه^۴ است که میزان زیادی آنتی‌بادی منفرد خاص می‌سازد، علاوه بر آن زنجیره‌های سبک و در ایمونوگلوبین‌ها که پروتئین بنس‌جونز^۵ نامیده می‌شوند، ساخته و ترشح می‌شود (به علت کوچک بودن فیلتره شده و در ادرار دیده می‌شود که به ادرار بنس‌جونز معروف است)؛ ولی اکثر این بیماران مبتلا به نئوپلاسم‌های سلول B نیستند.

(۲) آمیلوئیدوز منتشر واکنشی (نوع ۲) که ته‌نشین آمیلوئید از نوع AA است و در ادامه وضعیت التهابی در بیماری‌های مزمن عفونی و غیر عفونی رخ می‌دهد مثل RA (آرتریت روماتوئید) و سل. البته این بیماری در سیر تومورهای غیر ایمنی مثل کارسینوم سلول کلیوی و لنفوم هوچکین هم دیده می‌شود.

(۳) آمیلوئیدوز ارثی - خانوادگی که معمولاً نادر هستند و بارزترین آنها از نوع اتوزومی مغلوب است که تب مدیترانه‌ای خانوادگی نام دارد. علت آن ناشناخته است و از رسوب فیبریل‌های آمیلوئیدی AA ساخته می‌شوند. محصول ژن آمیلوئید در این بیماری پیرین نام دارد که احتمالاً مسئول تنظیم التهاب حاد است و عمل نوتروفیل‌ها را سرکوب می‌کند. نوع دیگر از آن که اتوزوم غالب است، از نوع آمیلوئیدوز ATTR است که بیشتر

آمیلوئیدوز^۱

آمیلوئید یک نام عمومی برای مواد پروتئینی است که به صورت غیر طبیعی پیچ‌خورده و در فضای بینابینی بافت‌ها رسوب می‌کند. در رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین به یک صورت یک ماده خارج سلولی شفاف، بی‌شکل و ائوزینوفیل به نظر می‌رسد و به آرامی پیشروی کرده و سبب آتروفی فشاری سلول‌ها می‌شود [دقت شود نام آمیلوئید از یک تصور قدیمی که این ماده از نشاسته است گرفته شده ولی اکنون می‌دانیم که ماده پروتئینی است].

ماهیت فیزیکی این مواد به صورت آرایش صفحات چین دار می‌باشد که مسئول رنگ و خاصیت نوری آن است. ۹۵ درصد ماده آمیلوئید از پروتئین‌های فیبریلی است و ۵٪ باقی مانده شامل جز P و سایر گلیکوپروتئین‌هاست. از نظر بیوشیمیایی عموماً سه نوع شایع دارند: AL، AA، A که در نمودار بالای صفحه همه آنها را به تفصیل بحث کرده‌ایم.

آمیلوئیدوز با رنگ آمیزی کنگورد به رنگ قرمز در می‌آید و معمولاً PAS مثبت است (به علت وجود قند در گلیکوپروتئین‌ها).

طبقه‌بندی آمیلوئیدوز

به علت اینکه هر یک از انواعی آمیلوئیدوز مثل AL یا AA می‌توانند علائم بالینی داشته باشند (ممکن است سیستمیک و پروتئین AL متشکل از زنجیره‌های سبک Ig با قطعات انتهایی NH₂ زنجیره‌های سبک AA از پروتئین پیش ساز SAA در کبد زمینه التهاب مزمن و تب مدیترانه‌ای خانوادگی ATTR جهش در یک اسید آمینه پروتئین ترانس تیرتین آمیلوئید پیری و نوروپاتی ماهیت

3 - Alzheimers disease

4 - Multiple myeloma

5 - Bence Jones

1 - Amybidosis

۲. یک گلیکوپروتئینی غیر تارچ‌های پنج وجهی است.

GBS پاتولوژی

بوده و دانه‌های شبیه نشاسته در نمای ظاهری ایجاد کند. با پیشرفت بیماری تمام فولیکول درگیر می‌شود.

آمیلوئیدوز کبد نیز باعث بزرگی وسیع می‌شود. ته نشین‌ها نخست در فضای دیس^۱ ظاهر شده و به تدریج بزرگ و به پارانشیم‌های اطراف نشت می‌کنند ولی با این حال عملکرد طبیعی کبد دست نخورده باقی می‌ماند.

آمیلوئیدوز قلب در آمیلوئیدوز پیری مشاهده می‌شود و مشخص‌ترین یافته‌های ظاهری عبارتند از: برآمدگی‌های زیر آندوکاردی خاکستری - صورتی شبنم‌مانند که در نهایت باعث آتروفی میوکارد می‌شود.

البته آمیلوئیدوز علائم دیگری نیز دارد، مثل ماکروگلوسی (ته نشین شدن در زبان) و سندرم تونل کارپال (که ناشی از آمیلوئید میکروگلوبین (2m) در رباط‌های کانال کارپال می‌جست است) [A و A2m دو مورد مجزا هستند و نباید با هم اشتباه شوند].

نکته

- در آمیلوئیدوز کلیوی نارسایی کلیوی و سندرم نفروتیک علت اصلی مرگ و میر ولی در آمیلوئیدوز قلبی مهم‌ترین علت مرگ بروز آریتمی‌های عجیب و غریب است.
- دورنمای مبتلایان به آمیلوئیدوز عمومی بد است که اگر همراه یک بیماری دیگر هم باشد معمولاً بدتر هم می‌شود.

سیستم خودمختار و اعصاب محیطی را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

۴) آمیلوئیدوز موضعی که محدود به یک عضو یا بافت منفرد است مثل حنجره، پوست، مژنه، زبان و اطراف چشم. معمولاً همراه آن ارتشاح سلول‌های تک هسته‌ای دیده می‌شود. آمیلوئید آن از نوع AL و مشتق از ایمونوسیت‌هاست.

۵) آمیلوئیدوز پیری که با افزایش سن رخ می‌دهد و به علت درگیری اختلال قلب به صورت کاردیومیوپاتی و آریتمی ظاهر می‌شود. در این بیماری متشکل از مولکول‌های طبیعی ترانس تیرین است.

۶) آمیلوئیدوز اندوکراین که معمولاً به صورت موضعی است و در نتیجه تومورهای اندوکرینی مثل کارسینوم مدولاری تیروئید و تومورهای پانکراس تمایز نیافته رخ می‌دهد (مثل کسانی که دیابت شیرین نوع ۲ دارند) ۷) آمیلوئیدوز مغزی - پیری که در بیماری آلزایمر دیده می‌شود و پروتئین A در دیواره عروق خونی مغز رسوب می‌کند.

مورفولوژی

از نظر بافت شناختی ته‌نشینی همیشه در لایه‌لای سلول‌های مختلف شروع می‌شود که اغلب در مجاورت با غشای پایه است و با گذشت زمان این ته‌نشین‌ها سلول‌های به دام افتاده را نابود می‌سازند. تشخیص بافت معمولاً با رنگ کنگو-رد است.

آمیلوئیدوز کلیه رایج‌ترین و وخیم‌ترین درگیری این بیماری است که عمدتاً در گلوبمرول‌ها یافت می‌شود اما در بافت‌های بینابینی دور لوله‌ای و در جدار رگ‌های خونی نیز وجود دارد. آمیلوئید ابتدا باعث ضخیم شدگی منتشر یا گرهی غشای پایه می‌شود و سپس آنها را از بین می‌برد. آمیلوئیدوز طحال ممکن است باعث بزرگی آن شود. ته‌نشین‌ها ممکن است محدود به فولیکول‌های طحالی

فصل ۵

اختلالات دستگاه ایمنی

پرسش‌های فصل ۵

الف) مفاصل کوچک اندام‌ها به صورت قرینه گرفتار می‌شود.

ب) سینوویت مزمن منجر به فیبروز در مفصل می‌گردد.
ج) ندول‌های روماتوئیدی غالباً در ریه‌ها به وجود می‌آیند.
د) دیدن پانوس (Panus) در مفصل به نفع تشخیص بیماری است.

۵- پسر ۵ ساله‌ای با عفونت مکرر، آگزما و ترومبوسیتوپنی مراجعه کرده است. ریسک ابتلا به کدام یک از بیماری‌های زیر در این بیمار بیشتر است؟

- الف) روماتیسم مفصلی
- ب) لنفوم بدخیم
- ج) گلو مریولونفریت
- د) هیپوکلسمی

۶- مثبت شدن کاذب تست سرولوژی سیفلیس در بیمار مبتلا به لوپوس نشانه‌ی وجود کدام یک از آنتی‌بادی‌های ذیل است؟

- الف) Anticentromere Ab
- ب) Anti SS-A
- ج) Antiphospholipid Ab
- د) Anti-sm Ab

۷- در کدام یک از بیماری‌های زیر، یافته اصلی آسیب عروق خونی کوچک به صورت فیبروز لایه intima و آسیب آندوتلیوم است؟

- الف) اسکروز سیستمیک
- ب) سندرم رایتز
- ج) سندرم شوگرن
- د) آرتریت روماتوئید

۸- در حین کالبد شکافی طفلی که از عفونت منتشر CMV از بین رفته است، تیموس شدیداً کوچک بوده و غدد لنفاوی نیز به سختی قابل رؤیت می‌باشند. در بررسی میکروسکوپی، بافت لنفاوی جدار دستگاه گوارش، آپاندیس و لوزه‌ها شدیداً هیپوپلاستیک است. این یافته‌ها با کدام یک از

۱- در آنالیز لکوسیت‌های بچه ۶ ساله با تاریخچه عفونت‌های مکرر (اوتیت گوش میانی و ذات‌الریه) کمبود میلوپراکسیداز مشخص شده است. کدام یک محتمل‌ترین علت افزایش حساسیت کودک به عفونت محسوب می‌شود؟

- الف) Defective neutrophil degranulation
- ب) Defective production of prostaglandin
- ج) Failure to produce hydroxy halide radicals (HOCL)
- د) Failure to produce hydrogen peroxide (H2O2)

۲- کدام یک از بیماری‌های زیر با هر دو نوع افزایش حساسیت نوع دوم و سوم می‌تواند ایجاد شود؟

- الف) کم‌خونی همولیتیک
- ب) سندرم گودپاسچر
- ج) میاستنی گراویس
- د) پمفیگوس ولگاریس

۳- مرد ۴۰ ساله‌ای با خشکی دهان برای مدت ۳ سال و راش‌های پوستی قرمز روی صورت و گردن مراجعه کرده است. تست ANA با نمای منقوط (Speckled) مثبت و آنتی‌بادی Ribonucleoprotein-U۱ نیز مثبت است. کدام یک از بیماری‌های زیر بیشتر مطرح است؟

- الف) Dermatomyositis
- ب) Sjogren's Syndrome
- ج) Limited Scleroderma
- د) Mixed connective tissue disease

۴- تمامی موارد ذیل از مشخصات بیماری روماتیسم مفصلی (Rheumatoid Arthritis) هستند، بجز:.

GBS پاتولوژی

بیماری‌های زیر انطباق بیشتری دارد؟

- (الف) Isolated IgA Deficiency
- (ب) Degeorg's Syndrome
- (ج) X-linked Agammaglobulinemia
- (د) Severe Combined immunodeficiency

۹- در فاز مزمن عفونت HIV کدام یک از ارگان‌های زیر محل دایمی تکثیر ویروس و تخریب سلول‌ها است؟

- (الف) کبد
- (ب) غدد لنفاوی
- (ج) سیستم عصبی مرکزی
- (د) تیموس

۱۰- اجسام راسل که در داخل برخی از پلاسماسل‌ها مشاهده می‌گردد، حاصل تجمع ایمونوگلوبولین در کدام یک از ساختمان‌های سلولی ذیل است؟

- (الف) شبکه آندوپلاسمی خشن
- (ب) دستگاه گلژی
- (ج) میتوکندری
- (د) لیزوزوم

۱۱- کدام یک از بیماری‌های ذیل حاصل عدم توانایی لنفوسیت B نابالغ (Pre-B cell) در تمایز به لنفوسیت B بالغ (Mature B-Cell) است؟

- (الف) Bruton Disease
- (ب) Isolated IgA Deficiency
- (ج) Digeorge Syndrmoe
- (د) Severe Combined immune deficiency

۱۲- شیرخواری با سابقه عفونت‌های مکرر ویروسی، باکتریایی، قارچی و انگلی مراجعه کرده است. در بررسی‌های به عمل آمده جهش آدنوزین دامیناز دارد. کدامیک از یافته‌های زیر در این بیمار محتمل‌تر است؟

(الف) لوزه‌ها و آپاندیس آتروفیک و فاقد مراکز زایگر

(ب) افزایش IgM سرمی همراه با کاهش IgG و IgA

(ج) ترومبوسیتوپنی و آگزما

(د) لنفادنوپاتی منتشر

۱۳- کدام یک از موارد زیر از خصوصیات آمیلونیدوز اولیه با واسطه دیسکرازی سلول‌های ایمنی است؟

(الف) معمولاً لوکالیزه است.

(ب) همراه با بیماری‌های التهابی مزمن است.

(ج) پروتئین پیش‌ساز آن بتادومیکروگلوبولین است.

(د) نوع فیبریل پروتئینی آن زنجیره سبک آمیلوئید است.

۱۴- کدامیک از سلول‌های زیر نقش مهمی در انتقال ویروس ایدز به اعصاب مرکزی ایفا می‌کند؟

(الف) Natural killer cell

(ب) CD8-lymphocyte

(ج) Pre-B-cell

(د) Monocyte

۱۵- تولید آنتی‌بادی از نوع IgG و IgM و اتصال آنها سلول‌های هدف و در نهایت فاگوسیتوز سلول‌های پوشیده شده با آنتی‌بادی از مشخصات کدام نوع افزایش حساسیت می‌باشد؟

- (الف) ۱
- (ب) ۲
- (ج) ۳
- (د) ۴

۱۶- کدام یک از اتو آنتی‌بادی‌های زیر برای تشخیص بیماری SLE کمک کننده‌تر است؟

(الف) SCL-70

(ب) Anti-Sm

(د) Anti HLA-27

(ج) Jo-1

۱۷- در بررسی ضایعه بافتی، تجمعی از هیستوسیت‌های اپیتلوئید که همراه با سلول‌های غول‌آسای چند هسته‌ای بوده‌اند دیده شده است. محتمل‌ترین علت این ضایعه کدام گزینه می‌تواند باشد؟

(الف) Hypersensitivity reaction

(ب) Viral infection

(ج) Tuberculosis

(د) Burn

فصل ۵

اختلالات دستگاه ایمنی

- ۱۸- در ولگاریس کدام نوع از واکنش افزایش حساسیت عامل ایجاد بیماری است؟
 الف) III (ب) I
 ج) II (د) IV
- ۱۹- در بیماری میاستنی گراویس از موارد افزایش حساسیت نوع II، آنتی ژن هدف، کدام یک از موارد زیر است؟
 الف) گیرنده TSH
 ب) گیرنده استیل کولین
 ج) گیرنده های انسولین
 د) سلول های پاریتال معده
- ۲۰- کدام عبارت زیر در مورد محل قرارگیری رسوب مواد آمیلیوئیدی و رنگ آمیزی اختصاصی بافتی آن صحیح است؟
 الف) خارج سلولی - تری کروم
 ب) داخل سلولی - کنگورد
 ج) خارج سلولی - کنگورد
 د) داخل سلولی - تری کروم
- ۲۱- کدام تایپ از واکنش های افزایش حساسیت (Hypersensitivity Reaction) باعث ایجاد گرانولوم می شود؟
 الف) تایپ سه
 ب) تایپ یک
 ج) تایپ دو
 د) تایپ چهار
- ۲۲- در بیمار مبتلا به سیستمیک اسکلروزیس که دچار افزایش خون نیز شده است کدام یک از یافته های بافتی زیر اختصاصی تر است؟
 الف) رسوب کلاژن در غشاء پایه توبولی
 ب) افزایش ضخامت غشاء گلو مریولی
 ج) نکروز فیبروینوئید آر توبولی
 د) نکروز توبولی حاد
- ۲۳- گلو مریولونفریت ناشی از عفونت استرپتوکوکی نمایانگر کدام نوع افزایش حساسیت است؟
 الف) افزایش حساسیت با واسطه سلول های T
 ب) افزایش حساسیت وابسته به آنتی بادی
 ج) آماس گرانولوماتوز
 د) بیماری کمپلکس ایمنی
- ۲۴- بیماری میاستنی گراویس نمونه ای از کدام نوع واکنش افزایش حساسیت (Hypersensitivity Reaction) است؟
 الف) تایپ II
 ب) تایپ I
 ج) تایپ III
 د) تایپ IV
- ۲۵- بیوپسی لب برای بررسی غدد بزاقی کوچک، جهت تشخیص کدامیک از بیماری های زیر کمک کننده است؟
 الف) سندرم شوگرن
 ب) سندرم دی جرج
 ج) لوپوس اریتماتوز منتشر
 د) سارکوئیدوز
- ۲۶- در بررسی بافت شناسی نمونه مفصل بیمار ۵۷ ساله که ۱۰ سال است دیالیز می شود، رسوب صورتی رنگ یکنواخت مشهود است که با رنگ آمیزی کنگورد زیر نور پلاریزه درخشش سبز نشان می دهد. کدام گزینه بایستترین احتمال ماهیت شیمیایی این ماده را مشخص می کند؟
 B2-microglobulin (ب) Transthyretin (الف)
 Serum Amyloid A (د) Aβ Amyloid (ج)
- ۲۷- در نمونه میکروسکوپی ضایعه مفصلی یک بیمار کلیوی که مدت ها تحت دیالیز بوده است، رسوبات صورتی رنگ هوموژن دیده می شود. محتمل ترین نوع این رسوبات چیست و چه رنگ آمیزی اختصاصی برای تایید تشخیص کمک کننده است؟
 الف) β۲ میکروگلوبولین آمیلوئید - کنگورد
 ب) β۲ میکروگلوبولین آمیلوئید - آلسین بلو
 ج) ترانس تی ریتین - کنگورد
 د) ترانس تی ریتین - آلسین بلو

GBS پاتولوژی

پاسخنامه فصل ۵

سؤال	گزینه	سؤال	گزینه
۱	ج	۱۶	ب
۲	الف	۱۷	ج
۳	د	۱۸	ج
۴	ج	۱۹	ب
۵	ب	۲۰	ج
۶	ج	۲۱	د
۷	الف	۲۲	ج
۸	د	۲۳	د
۹	ب	۲۴	الف
۱۰	الف	۲۵	الف
۱۱	الف	۲۶	ب
۱۲	الف	۲۷	الف
۱۳	د	۲۸	ج
۱۴	د	۲۹	د
۱۵	ب	۳۰	د

۲۸- در بیماری که آنتی بادی علیه پلاکت منجر به اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز پلاکتی و بروز ترومبوسیتوپنی شده است، کدام نوع واکنش افزایش حساسیت رخ داده است؟

الف) III (ب) I

ج) II (د) IV

۲۹- خانم ۳۵ ساله با شکایت خشکی دهان و چشم مراجعه کرده است. برای تشخیص بررسی کدام اتوانتی بادی مناسب تر است؟

الف) آنتی بادی ضد پایه ثابت ایمونوگلوبولین IgG

ب) آنتی بادی ضد توپوایزومراز

ج) آنتی بادی ضد سانترومر

د) آنتی بادی ضد ریبونوکلئوپروتئین SS-A

۳۰- آنتی بادی علیه کدام یک از آنتی ژن های زیر برای

بیماری لوپوس اختصاصی تر است؟

الف) Centromeric Protein

ب) DNA topoisomerase

ج) RNP

د) d5DNA

فصل ۶

نئوپلازی

در انکولوژی (بررسی تومورها) تومورها مبتنی بر رفتار بالینی‌شان به ۲ دسته خوش‌خیم و بدخیم تقسیم می‌شوند.

تومورهای خوش‌خیم متمرکز باقی می‌مانند و به سایر جاها گسترش نمی‌یابند و عموماً پذیرای برداشت موضعی از طریق جراحی هستند و گاهی مسئول بروز بیماری‌های وخیمی هستند.

تومورهای بدخیم جمعاً سرطان نام دارند و می‌توانند به ساختارهای مجاور تهاجم کنند و به محل‌های دوردست متاستاز دهند و باعث مرگ شوند. البته گاهی برخی از آنها زودتر کشف شده و با موفقیت درمان می‌شوند.

نام‌گذاری

همه تومورها دو جزء اساسی دارند: (۱) پارانشیم متشکل از یاخته‌های تغییر شکل یافته و (۲) داربست حمایت‌کننده غیرنئوپلاستیک مشتق از میزبان حاوی بافت همبند و رگ‌های خونی که برای رشد تومور بسیار مهم هستند.

سرطان یک بیماری واحد نیست، بلکه شامل اختلالات متعددی است که نقطه مشترک آنها اختلال عمیق در تنظیم رشد است.

تعاریف

نئوپلازی: یک توده غیرطبیعی از بافت که رشد آن فراتر از طبیعی و ناهماهنگ با رشد بافت‌های طبیعی بوده و پس از توقف محرکی که این تغییر را برانگیخته است به همان طریق افراطی ادامه می‌یابد. همه نئوپلاسم‌ها پاسخ‌دهی خود را به مهارهای طبیعی رشد از دست می‌دهند. نئوپلاسم‌ها همانند انگل با بافت‌های طبیعی بر سر نیازهای متابولیک خود در رقابت هستند.

نکته

- خودمختاری نئوپلاسم‌ها به هیچ وجه کامل نیست، برخی نیازمند حمایت درون ریز هستند و همه آنها برای تغذیه و تأمین خون خود وابسته به میزبان هستند.

GBS پاتولوژی

تومورهای خوش خیم

عموماً با الحاق پسوند «-وم» نام گذاری می‌شوند. البته تومورهای خوش خیم اپی‌تلیال نام گذاری پیچیده‌تری دارند.

آدنوم^۱: به نئوپلاسم‌های خوش خیم اپی‌تلیالی که طرح‌های غده‌ای ایجاد می‌کنند و به آنهایی که از غده‌ها مشتق شده اما لزوماً الگوی غده‌ای را از خود نشان نمی‌دهند گفته می‌شود.

پاپیلوما^۲: نئوپلاسم خوش خیم اپی‌تلیال است که روی هر سطح رشد کرده و برجستگی‌های انگشتی شکل ایجاد می‌کند.

پولیپ^۳: توده‌ای است برجسته که از یک سطح مخاطی، مثلاً در روده، ساختاری قابل رؤیت به طریق ماکروسکوپی ایجاد می‌کند.

سیست آدنوم^۴: توده کیستی توخالی است و به طور نمادین در تخمدان دیده می‌شود.

تومورهای بدخیم

نئوپلاسم‌های بدخیم برخاسته از بافت مزانشیمی یا مشتقات آن سارکوم نامیده می‌شوند. اگر خاستگاه نئوپلاسم بدخیم اپیتلیال باشد کارسینوم نام می‌گیرد.

نکته

- اپی‌تلیوم‌های بدن از هر سه لایه زایا مشتق می‌شوند.

مزودرم می‌تواند ایجاد کارسینوم (اپی‌تلیال) و سارکوم (مزانشیم) کند. گاهی تومور با طرح بسیار تمایز نیافته‌ای

رشد می‌کند و باید کارسینوم کم تمایز یافته نامیده شوند. **نئوپلاسم‌ها** خاستگاه تک دودمانی دارند. با وجود این، گاهی یاخته بنیادی ممکن است دستخوش تمایز و اگر شود و تومورهای موسوم به مختلط را ایجاد کند. مثلاً **تومور مختلط^۵** با خاستگاه غده بزاقی اجزای واضح اپی‌تلیالی دارند که در سراسر یک داربست فیبرومیکسوئید واضح پراکنده شده‌اند و گاهی جزایری از غضروف یا استخوان را در خود جای می‌دهند که همگی از یاخته‌های اپی‌تلیال یا میوپی‌تلیال هستند به این گونه تومورها آدنوم چندشکلی^۶ گویند. فیروآدنوم پستان در زنان یک تومور مختلط شایع است.

تراتوم: حاوی سلول‌ها یا بافت‌های رسیده یا نارس قابل تشخیص است که نمایانگر وجود بیش از یک لایه زایا و گاه هر سه لایه زایاست. منشأ تراتوم، سلول‌های تمام توانی^۷ هستند. اگر همه اجزای سازنده تراتوم کاملاً تمایز یافته باشند، این تومور یک تراتوم خوش خیم است و اگر تمایز نیافته باشد، بدخیم است.

نکته

- لنفوم، مزوتلیوم، ملانوم، سمینوم همگی نئوپلاسم‌های بدخیم هستند.

هامارتوم^۸: ناهنجاری است که خود را به صورت توده‌ای از بافت آشفته که بومی آن محل خاص است نشان می‌دهد.

یک گرهک هامارتومی در ریه حاوی جزایری از غضروف، برونش‌ها و رگ‌های خونی است.

5 - Mixed tumer

6 - Pleomorphic Andenoma

7 - Totipotentia

8 - Hamartoma

1 - Adenoma

2 - Papilloma

3 - Polyp

4 - Cystadenoma

فصل ۶

نئوپلازی

امروزه معلوم شده است که سرطان‌ها از سلول‌های بنیادی موجود در بافت منشأ می‌گیرند. بنابراین عدم تمایز، به جای تمایز دایمی یاخته‌های تخصص یافته، مسئول بروز تومورهای تمایز نیافته است.

سلول‌های آناپلاستیک چندشکلی، با هسته‌های فوق‌العاده پررنگ و بزرگ هستند و نسبت هسته به سیتوپلاسم به جای ۱ به ۶، به ۱ به ۱ نزدیک می‌شود. کروماتین زمخت و خشن است و هسته‌ها درشت هستند. میتوزها متعدد و آتیپیک هستند. (سه قطبی و چهار قطبی) سلول‌ها جهت‌گیری مناسب ندارند.

دیس‌پلازی^۴ عمدتاً در اپی‌تلیوم‌ها دیده می‌شود و عبارت است از: از دست رفتن یکدستی یاخته‌های منفرد و جهت‌گیری ساختاری آنها. این سلول‌ها نیز پررنگ، بزرگ و با میتوزهای فراوان هستند. میتوزها محدود به لایه‌های قاعده‌ای نیستند و حتی در سلول‌های سطحی پدیدار می‌شود. وقتی تغییرات دیس‌پلاستیک تمام ضخامت اپی‌تلیوم را درگیر کرده باشد به آن کارسینوم درجا^۵ می‌گوییم. دیس‌پلازی لزوماً تا ایجاد سرطان پیشروی نمی‌کنند و گاهی با رفع علل مسبب اپی‌تلیوم به حالت طبیعی برمی‌گردد.

برخی سرطان‌ها ممکن است آنتی‌ژن‌های جنینی بسازند که به‌وسیله سلول‌های مشابه موجود در بزرگسالان تولید نمی‌شوند. ممکن است یک سلول سرطانی هورمون‌های نابه‌جا تولید کند به طور مثال کارسینوم‌های برونکونیک ممکن است هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک (ACTH)، هورمون شبه پاراتیروئید، انسولین و گلوکاگون و... را تولید کند.

تومور هر چه آناپلاستیک‌تر و سرعت رشد آن هر چه بیشتر باشد، احتمال اینکه فعالیت کارکردی تخصص یافته داشته باشد، کمتر است.

کوربستوم^۱ یا باقیمانده نابه‌جا^۲: مثلاً گرهک کوچکی از لوزالمعده کاملاً تمایز یافته با سازمان‌بندی طبیعی در زیر مخاط معده یا دوازدهه.

ویژگی‌های نئوپلاسم‌های خوش‌خیم و بدخیم

تومورهای خوش‌خیم را می‌توان بر اساس تمایز و آناپلازی، سرعت رشد، تهاجم موضعی، متاستاز از یکدیگر تشخیص داد. در موارد اندکی هماهنگی کاملی میان ظاهر یک نئوپلاسم و رفتار بیولوژیک آن وجود ندارد.

تمایز و آناپلازی

مقدار بافت همبند داربستی قوام تومور را تعیین می‌کند برخی سرطان‌ها یک داربست متمرکز و فراوان فیبرو ایجاد می‌کنند (دسموپلازی)^۳ که در اصطلاح به تومورهای سفت یا زره‌ای مشهورند. تمایز سلول‌های پارانشیمی به میزان شباهت آنها به اجداد طبیعی‌شان چه از نظر ریخت‌شناسی و چه از نظر کارکرد گفته می‌شود. نئوپلاسم‌های خوش‌خیم کاملاً تمایز یافته، با تعداد میتوزهای فوق‌العاده اندک و آرایش فضایی طبیعی هستند. مشخصه نئوپلاسم‌های بدخیم دامنه وسیع تمایز سلولی است، از تمایزی که به طرز شگفت‌آوری کامل است گرفته تا کاملاً تمایز نیافته (آنپلاستیک).

نکته

- آناپلازی شاه‌علامت بدخیمی به شمار می‌رود.

- 1 – Choristoma
- 2 – Heterotopic Rest
- 3 – Desmoplasia

- 4 – Dysplasia
- 5 – Carcinoma in situ

GBS پاتولوژی

سرعت رشد

اغلب تومورهای خوش خیم آهسته رشد می کنند اما اکثر سرطان ها سریع رشد می کنند و در نهایت به طور موضعی و به محل های دور دست گسترش یافته و باعث مرگ می شوند. رشد تومورها تحت تأثیر هورمون های مؤثر بر آنها، کفایت منبع خون و محدودیت فشاری است. سرعت رشد تومورهای بدخیم اغلب با سطح تمایز آنها همبستگی دارد. موارد استثنایی وجود دارد که رشد تقریباً دچار وقفه می شود و یا سرطان نکروتیک شده و ناپدید می شود. تومورهای سریع الرشد حاوی مناطق مرکزی از نکروز ایسکمیک هستند چون خون کافی دریافت نمی کنند.

تهاجم موضعی

نئوپلاسم خوش خیم در محل خود باقی می ماند. ارتشاح و تهاجم و متاستاز نمی یابد. اکثراً یک کپسول فیبرو دارند. این کپسول از داریست بافت بومی آن محل مشتق می شود. داریست خود تومور هم در ایجاد آن دخیل است. البته همه آنها کپسول ندارند مثل لیومیوم رحم. نئوپلاسم های رگی خوش خیم پوست نه کپسول دار هستند و نه مجزا شده اند. فقدان کپسول به معنی بدخیم بودن نیست. سرطان ها از طریق ارتشاح پیشرونده، تهاجم، تخریب و نفوذ در بافت اطراف رشد می کنند. روش ارتشاحی رشد ایجاب می کند که هنگام اقدام به در آوردن تومور بدخیم، حاشیه وسیعی از بافت طبیعی اطراف برداشته شود. بعد از متاستاز، تهاجم موضعی، قابل اعتمادترین ویژگی تومور بدخیم در مقابل تومور خوش خیم است.

متاستاز

متاستاز به معنای پیدایش کاشت های ثانویه گسسته از تومور اولیه در بافت های دور دست است. کارسینوم سلول های قاعده ای پوست و تومورهای اولیه

دستگاه های عصبی مرکزی در محل های اولیه خود بسیار مهاجم هستند اما به ندرت متاستاز می دهند در حالی که سارکوم های استئوژنیک اغلب در زمان کشف اولیه معمولاً به ریه ها متاستاز داده اند. عموماً نئوپلاسم اولیه هر چه آناپلاستیک تر و بزرگ تر باشد احتمال گسترش متاستاتیک بیشتر است.

راه های انتشار نئوپلاسم های بدخیم:

۱- کاشت^۱ مستقیم یاخته های توموری که در طب بالینی نادر است و یک روش مصنوعی انتشار است و هنگامی رخ می دهد که نئوپلاسم ها یک حفره طبیعی بدن را مورد تهاجم قرار دهند. سرطان تخمدان به این روش منتشر می شود. نئوپلاسم های دستگاه عصبی مرکزی ممکن است به بطن های مغزی نفوذ کرده و با مایع مغزی-نخاعی حمل شوند و روی منژ کاشته شوند. ۲- گسترش لنفاوی اغلب راه انتشار کارسینوم هاست. طرح درگیری گره لنفی به محل نئوپلاسم اولیه و مسیرهای لنفاوی طبیعی زهکشی آن محل بستگی دارد. مثلاً کارسینوم پستان معمولاً از یک چهارم فوقانی خارجی منشأ گرفته و ابتدا به گره های زیر بغلی گسترش می یابد. گاهی سلول های سرطانی از مجاری لنفاوی موجود در درون گره هایی که در مجاورت آنها قرار دارند گذشته و در گره های لنفی بعدی به دام افتاده، متاستازهای پرشی ایجاد می کنند که نخستین گره لنفاوی که جریان لنف از یک تومور به آنجا می رسد را در اصطلاح گره لنفاوی نگهبان گفته می شود. بزرگ شدن گره های موجود در مجاورت نئوپلاسم اولیه همیشه به معنای درگیری سرطانی نیست. فرآورده های نکروتیک تومور و آنتی ژن های آن اغلب منجر به هیپرپلازی فولیکول ها (لنفادنیت)^۲ و تکثیر ماکروفاژها در سینوس های زیر کپسولی در گره ها می شوند.

1 - Seeding

2 - Lymphadenitis

فصل ۶

نئوپلازی

میزان بروز سرطان

آنچه درخور توجه است افزایش چشمگیر در میزان کلی مرگ ناشی از سرطان در میان مردان است که تا حد زیادی به سرطان ریه نسبت داده می شود. میزان کلی مرگ در میان زنان کاهش مختصری داشته است که بیشتر به علت کاهش میزان مرگ ناشی از سرطان های رحم، معده و کولون است.

عوامل جغرافیایی و محیطی

عوامل محیطی مهم ترین عامل تعیین کننده در بروز موارد تکثیر سرطان های شایع است. در میان عوامل مؤثر محیطی احتمالی، ناگوارترین آنها عواملی هستند که در اثر عادات شخصی به ویژه سیگار کشیدن و مصرف مزمن الکل ایجاد می شوند. خطر بروز سرطان گردن رحم نیز وابسته به سن فرد در هنگام نخستین آمیزش جنسی و تعداد شرکای جنسی است.

سن

فراوانی سرطان با گذشت عمر افزایش می یابد. بیشتر مرگ و میر ناشی از سرطان بین سنین ۵۵ و ۷۵ سالگی رخ می دهد. میزان بروز افزایشده با گذشت سن را می توان با تجمع جهش های پیکره ای مرتبط با ظهور سرطان و یا کاهش کفایت ایمنی که با سالخوردگی همراه است، مرتبط دانست. سرطان های کشنده عمده در کودکان عبارتند از: لوکمی، تومورهای دستگاه عصبی مرکزی، لنفوم ها، سارکوم های بافت نرم و استخوان.

وراثت

در مورد بسیاری از سرطان ها نه فقط عوامل محیطی بلکه عوامل زمینه ساز ارثی نیز نقش دارند. اشکال وراثتی به سه دسته تقسیم می شوند:

۱- سندرم های ارثی سرطان شامل برخی از سرطان های شناخته شده هستند که در آنها وراثت یک ژن

۳- گسترش خونی مهیب ترین پیامد یک سرطان است که به وسیله سارکوم ها ترجیح داده می شود. در تهاجم سیاهرگی، سلول های حمل شده به وسیله خون از جریان زهکشی سیاهرگی محل نئوپلاسم پیروی می کنند. کبد و ریه بیشتر از سایر ارگان ها درگیر می شوند. سرطان های برخاسته از محل هایی که در مجاورت نزدیک با ستون مهره ها قرار دارند اغلب از طریق شبکه پاراورتبرال آمبولیزه می شوند، این مسیر در متاستازهای مهره ای کارسینوم های تیروئید و پروستات دخیل است.

کارسینوم پروستات ترجیحاً به استخوان، کارسینوم برونکوزنیک به آدرنال و مغز و نوروبلاستوم ها به کبد و استخوان گسترش می یابند. عضله اسکلتی به ندرت محل متاستاز است.

اپیدمیولوژی

می توان از طریق بررسی های همه گیری شناختی که عوامل ویژه مؤثر محیطی، نژادی و فرهنگی را به بروز نئوپلاسم های خاص ربط می دهند بینش عمده ای درباره علل سرطان به دست آورد. چربی موجود در غذا و محتوی فیبری آن عوامل مهمی در ایجاد سرطان کولون هستند.

نکته

- شایع ترین سرطان ها در مردان به ترتیب پروستات، ریه، کولون و رکتوم و در زنان به ترتیب پستان، ریه، کولون و رکتوم هستند.
- بیشترین میزان مرگ و میر ناشی از سرطان در مردان به ترتیب ریه، پروستات، کولون رکتوم و در زنان ریه، پستان، کولون رکتوم است.

GBS پاتولوژی

اختلالات اکتسابی پیش نئوپلاستیک

هر چند ممکن است چنین وضعیت‌هایی احتمال بروز سرطان را افزایش دهند ولی در اکثر موارد سرطان ایجاد نمی‌شود.

این اختلالات عبارتند از: ۱- تکثیر و دودمان‌سازی سلولی پایدار مثل زخمی که مدت‌هاست التیام نیافته است. ۲- تکثیرهای هیپرپلاستیک و دیس پلاستیک مثل هیپرپلازی آتیپیک آندومتر؛ ۳- گاستریت مزمن آتروفیک؛ ۴- کولیت مزمن اولسراتیو؛ ۵- لکوپلاکی حفره دهانی، فرج یا آلت؛ ۶- آدنوم‌های پرزی کولون؛ ۷- متاپلازی برونشیا.

تومورهای خوش‌خیم عموماً پیش‌سرطانی نیستند اما قطعاً استثنا وجود دارد.

اساس مولکولی سرطان

آسیب ژنتیکی غیرکشنده در بطن سرطان‌زایی قرار دارد که از طریق کنش عوامل محیطی از قبیل مواد شیمیایی، پرتودهی و ویروس‌ها کسب می‌شود. اهداف اصلی آسیب ژنتیکی سه رده از ژن‌های تنظیمی طبیعی یعنی پروتوآنکوژن‌های تسریع‌کننده رشد، ژن‌های سرکوبگر سرطان، مهارکننده رشد و ژن‌های تنظیم‌کننده آپوپتوز هستند.

آل‌های جهش‌یافته پروتوآنکوژن‌ها، انکوژن نامیده می‌شوند و غالب قلمداد می‌شوند. جهت بروز تغییر شکل باید هر دو آل طبیعی ژن‌های سرکوبگر تومور آسیب ببینند. (انکوژن‌های مغلوب). ژن‌های تنظیم‌کننده آپوپتوز ممکن است غالب باشند و یا مغلوب. ژن‌هایی که ترمیم DNA آسیب‌دیده را تنظیم می‌کنند نیز به طور غیرمستقیم به سرطان‌زایی مربوط هستند. سرطان‌زایی فرآیندی چند مرحله‌ای است که هم در سطح فنوتیپی و هم در سطح ژنوتیپی رخ می‌دهد. تغییرات ژنتیکی

جهش یافته منفرد تا حدود زیادی موجب افزایش خطر ایجاد تومور در بیمار می‌شود. استعداد ابتلا به این تومورها یک الگوی وراثتی اتوزومی غالب را نشان می‌دهد. رتینوبلاستوم کودکی بارزترین مثال از نقش وراثت است. پولیپوز آدنوماتوی خانوادگی هم مثال دیگری از اختلال ارثی است که منجر به ابتلا به کارسینوم کولون پیش از سن پنجاه سالگی می‌شود.

۲- سرطان‌های خانوادگی: سن پایین هنگام شروع بیماری و بروز تومورها در دو یا چند نفر از بستگان نزدیک مورد شاهد و بروز تومورهای متعدد یا دو طرفه از مشخصات این سرطان‌هاست. مثال: کارسینوم‌های کولون، پستان، تخمدان و مغز.

نکته

- سرطان‌های کولون خانوادگی در پولیپ‌های خوش‌خیم که از قبل وجود داشته‌اند، ایجاد نمی‌شود.
- سرطان‌های خانوادگی پستان و تخمدان با ژن‌های BRCA1 و BRCA2 در ارتباط هستند.

۳- سندرم‌های اتوزومی مغلوب نقص ترمیم DNA: مشخصه همه این سندرم‌ها بی‌ثباتی کروموزوم یا DNA است.

در گزردرما پیگمانتوزوم، ترمیم DNA دچار نقص است. ژنوتیپ می‌تواند بر احتمال بروز سرطان ناشی از القای عوامل محیطی مؤثر باشد. مثلاً چند شکلی در آنزیم‌های مسئول متابولیسم داروها سبب ایجاد استعداد ژنتیکی برای ابتلا به سرطان‌های ریه در افراد سیگاری می‌شود.

فصل ۶

نئوپلازی

نکته

- EGF همان ERBB1 است و NEU/HER2 همان ERBB2 است.
- وجود سطح بالایی از پروتئین‌های انتقال‌دهنده پیام (RAS)، شایع‌ترین ناهنجاری انکوژنی در تومورهای انسانی است. GAP، پروتئین فعال‌کننده GTPase، جلوی فعال شدن مهارگسیخته RAS را می‌گیرد. اگر ژن RAS جهش بیابد، GAP نمی‌تواند آن را مهار کند. همانند آنچه که در جهش نوروفیبرومیلین ۱ (که خود نوعی GAP است) دیده می‌شود و منجر به بیماری نوروفیبروماتوز خانوادگی نوع ۱ می‌شود.

پروتئین کوژن ABL فعالیت تیروزین کینازی دارد. در لوکمی میلوئید مزمن (CML) و برخی از لوکمی‌های حاد، ژن ABL که روی کروموزوم ۹ قرار دارد بر روی کروموزوم ۲۲ جابه‌جا می‌شود و با ژن BCR ادغام می‌شود. این ژن دورگه، فعالیت تیروزین کینازی قوی دارد (کروموزوم فیلادلفیا). در صورتی که فرد مبتلا به لوکمی حاوی کروموزوم فیلادلفیا باشد با تجویز Gleevec، فعالیت کینازی ABL را مهار می‌کنند.

نکته

- ژن ABL در هسته منجر به پیشبرد آپوپتوز می‌شود در حالی که ژن BCR-ABL قادر نیست این کار را انجام دهد.

تقویت‌کننده پیشرفت تومور نه فقط ژن‌های تنظیم‌کننده رشد بلکه ژن‌های مسئول تنظیم رگ‌زایی، تهاجم و متاستاز را نیز شامل می‌شوند.

علامت‌های اصلی سرطان

خصوصیات سلول‌های سرطانی: ۱- خودکفایی از نظر پیام‌های رشد؛ ۲- عدم حساسیت به پیام‌های مهارکننده رشد؛ ۳- گریز از آپوپتوز؛ ۴- توان بالقوه برای تکثیر نامحدود و غلبه بر پیری؛ ۵- رگ‌زایی مداوم؛ ۶- توانایی تهاجم و متاستاز.

خودکفایی رشد

محصولات انکوژن‌ها که انکوپروتئین نام دارند، مشابه فرآورده‌های طبیعی پروتئین‌ها هستند با این تفاوت که انکوپروتئین‌ها عاری از عناصر مهم تنظیمی هستند. بسیاری از گلیوبلاستوم‌ها خودشان فاکتور رشد مشتق از پلاکت تولید می‌کنند و سارکوم‌ها عامل رشد تغییر دهنده α (TGF- α) می‌سازند. گاهی خود ژن عامل رشد جهش نمی‌یابد بلکه فرآورده سایر انکوژن‌ها مثل RAS باعث بروز بیش از حد ژن‌های عامل رشد می‌شود. پروتئین‌های جهش یافته گیرنده‌ای، پیام‌های پیوسته میتوز را حتی در غیاب عامل رشد در محیط به سلول می‌رسانند. بروز بیش از حد گیرنده عامل رشد اپی‌درمی EGF^3 در برخی سرطان‌ها دیده شده است (بروز بیش از حد ERBB1 در کارسینوم ریه و بروز بیش از حد ERBB2 در سرطان پستان، ریه، تخمدان و غده بزاقی دیده شده است).

- 1 - Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)
- 2 - Transforming Growth Factor - α (TGF- α)
- 3 - Epidermal Growth Factor (EGF)

GBS پاتولوژی

خانواده‌های دارای رتینوبلاستوم تنها يك جهش پیکره‌ای واحد برای بروز این بیماری مورد نیاز است، انتقال خانوادگی از يك الگوی وراثتی اتوزومی غالب پیروی می‌کند. چرا که نسخه دیگر ژن به‌طور ارثی جهش یافته بود.

از دست رفتن ژن RB رویداد شایعی در سرطان پستان، ریه و مثانه است و بیماران مبتلا به رتینوبلاستوم خانوادگی در معرض ابتلا به استئوسارکوم‌ها و سارکوم‌های بافت نرم هستند. پیام‌های ضدرشد می‌توانند سبب ورود سلول‌ها به مرحله G0 شوند و یا ممکن است منجر به تمایز سلول شوند و سلول توان تکثیر خود را از دست بدهد. فرآورده ژن RB در حالت هیپوفسفریله فعال است و روی DNA متصل می‌شود و مانع پیش روی سلول از G1 به S می‌شود اما وقتی سلول وارد مرحله S می‌شود، بدون نیاز به تحریک اضافی تقسیم می‌شود. RB موجب جداسازی و مهار خانواده عوامل نسخه‌برداری E2F می‌شود اما اگر RB هیپرفسفریله شود عوامل نسخه‌برداری رها می‌شوند. غیرفعال شدن جهشی CDK1 ها نیز از طریق فعال کردن تنظیم‌نشده سیکلین‌ها و کینازهای وابسته به آنها، سبب به راه انداختن چرخه سلولی می‌شود. جهش‌ها، حذف و غیرفعال شدن ژن CDKN2A در ملانوم، سرطان پانکراس، گلیوبلاستوم، سرطان مری و ریه و بافت نرم و مثانه دیده شده است. آنتی‌ژن‌های پولیوماویروس، آدنوویروس و پاپیلوما به شکل هایپوفسفریله RB متصل می‌شوند و مانع اتصال آن به عامل رونویسی E2F می‌شوند.

β -TGF از طریق تحریک تولید P15 و مهار نسخه‌برداری از CDK2 و CDK4 و سیکلین A و E، سلول را در G1 متوقف می‌کند. در صددرصد سرطان‌های پانکراس و ۸۳ درصد سرطان‌های کولون حداقل یکی از اجزای مسیر β -TGF جهش می‌یابد.

در فرآیند نسخه‌برداری، پروتئین MYC به DNA متصل شده و باعث نسخه‌برداری از کینازهای وابسته به سیکلین^۱ (CDK) می‌شود. همچنین رونویسی ژن‌های پیش‌برنده چرخه سلولی را تحریک و رونویسی ژن‌های ممانعت‌کننده از پیشرفت چرخه سلولی را مهار می‌کند. اما به محض شروع چرخه سلولی سطح MYC تنزل می‌یابد. اختلال در تنظیم ژن MYC در لنفوم بورکیت به دلیل يك جابه‌جایی t(8,14) رخ می‌دهد.

سیکلین‌ها عواملی هستند که در خلال مراحل خاص چرخه سلولی ساخته می‌شوند. گمان می‌رود که در چرخه سلولی انتقال از G1 به S يك پست بازرسی فوق‌العاده مهم است. این مرحله تحت کنترل پروتئین رتینوبلاستوم^۲ (RB) قرار دارد. سايکلین خانواده D و CDK4 و CDK6 با فسفریلاسیون RB ورود یافته‌ها را به درون مرحله ساخت DNA امکان‌پذیر می‌سازد.

گذر از مرحله S به G2 از طریق سايکلین A تسهیل می‌شود که به CDK1 و CDK2 متصل می‌شود و سايکلین B به همراه CDK1 سلول را به سمت میتوز راهنمایی می‌کند.

P19, P18, P15, P57, P27, CDKN1A (P21) پروتئین‌هایی هستند که فعالیت CDK ها را مهار می‌کنند. ژن‌های سیکلین D در سرطان پستان، مری و کبد و لنفوم بیش از حد بروز می‌یابند و ژن CDK4 در ملانوم، سارکوم و گلیوبلاستوم.

عدم پاسخ به مهار کننده رشد

نمونه اصلی و نخستین ژن سرکوب‌گر سرطان که کشف شد، RB بود. دو جهش در ژن RB لازم است تا رتینوبلاستوم ایجاد شود. این جهش‌ها ژن RB را بر روی کروموزوم ۱۴ q۱۳ درگیر می‌کنند. از آنجایی که در

1 - Cyclin-Dependent Kinase (CDK)

2 - Retinoblastoma Protein

فصل ۶

نئوپلازی

افزایش می‌یابد و منجر به کاهش TP53 می‌شود. در غیر این صورت TP53 آپوپتوز را القا می‌کند. ATM پروتئینی است که آسیب DNA را حس می‌کند. این پروتئین در بیماران مبتلا به آتاکسی - تلانژکازی جهش می‌یابد. در سندرم لی - فرومنی^۱ که فرد يك آلل جهش یافته TP53 را به ارث می‌برد، بیمار مستعد سارکوم‌ها، سرطان پستان، لوکمی تومورهای مغزی و کارسینوم آدرنال است. TP53 طبیعی نیز می‌تواند به وسیله برخی ویروس‌های DNA دار مثل HBV, HPV و EBV فاقد کارکرد شود.

گریز از آپوپتوز

خانواده بزرگی از ژن‌ها که آپوپتوز را تنظیم می‌کنند، شناسایی شده‌اند. هنگامی که گیرنده مرگ CD95 (Fas) به لیگاند مربوطه متصل می‌شود، تریمریزه شده و نواحی سیتوپلاسمی مربوط به مرگ آن پروتئین تطابقی داخل سلولی FADD را جذب می‌کنند. این پروتئین کاسپازهای متعدد را فعال می‌کند. در نهایت کاسپاز ۳، با تخریب DNA موجب مرگ سلول می‌شود. از طرفی میتوکندری‌ها از طریق آزاد کردن سیتوکروم C در القای آپوپتوز مؤثر هستند. ژن‌های BCL2 و BCL-XL از طریق جلوگیری از رهاسازی سیتوکروم C، آپوپتوز را مهار می‌کنند اما ژن‌های BID, BAX, BAD با تسهیل رهاسازی سیتوکروم C آپوپتوز را پیش می‌برند. میزان CD95 به وسیله TP53 تنظیم می‌شود و از بین رفتن TP53 مسئول کاهش CD95 است. سطح بالای FLIP در برخی تومورها مانع از فعال شدن کاسپاز ۸ می‌شود.

يك جابه‌جایی بین کروموزوم ۱۴ و ۱۸ منجر به قرارگیری ژن BCL2 در مجاورت ژن زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین و نسخه‌برداری بیش از حد از این ژن می‌شود که در نهایت حاصل این اتفاق لفنوم فولیکولار

در حالت طبیعی تماس سلول‌ها با هم بعد از حد معینی منجر به توقف تقسیم و رشد می‌شود که در اصطلاح به مهار تماسی مشهور است که این مکانیزم در سلول‌های سرطانی از کار می‌افتد. ژن NF2 مسئول این مهار است که توسط محصولش با عنوان نوروفیبرومین ۲ (مرلین) این اثر را اعمال می‌کند.

نکته

- بروز جهش هموزیگوت در NF۲ منجر به ایجاد بیماری نوروفیبروماتوز می‌شود.

مسیر بتا کاتنین

این ماده به دنبال انتقال به هسته تکثیر سلول را فعال می‌کند و یکی از اجزای مهم مسیر انتقال پیام موسوم به WNT است. WNT مانع از تخریب β کاتنین می‌شود. در سلول‌های خفته که در تماس با WNT نیستند، بتا کاتنین در سیتوپلاسم به وسیله APC تخریب می‌شود. APC يك سرکوبگر تومور است که جهش در آن منجر به پولیپوز آدنوماتوی کولون می‌شود.

TP53 می‌تواند اثرات ضد تکثیری اعمال کند ولی اثر دیگر آن که به همین اندازه مهم است، تنظیم آپوپتوز است.

آنوکسی، بروز نامتناسب انکوژن و آسیب به یکپارچگی و سلامت DNA پاسخ TP53 را تحریک می‌کنند.

TP53 در سلول بدون استرس نیمه عمر کوتاهی دارد (به دلیل همراهی با MDM2) اما در شرایط استرس آور نیمه عمر آن را افزایش می‌دهد. در انتهای مرحله G1 و به دنبال آسیب DNA، TP53 با نسخه‌برداری از P21 چرخه سلول را متوقف می‌کند و با تولید GADD45 به ترمیم DNA کمک می‌کند. اگر DNA ترمیم شود MDM2

1 - Li-Fraumeni Syndrome

GBS پاتولوژی

سلول B است.

برخی سلول‌های ملانومی فاقد APAF-1 هستند که در مقابل آپوپتوز مقاوم می‌شوند.

اپوپتوز:

مسیر داخلی (میتوکندریال): فعال کردن کاسپاز ۹

← فعال کردن کاسپاز ۳.

مسیر خارجی: فعال کردن کاسپاز ۸ ← فعال کردن کاسپاز ۳.

خودخواری (اتوفاژی)

در جریان این فرآیند اندامک‌های سلولی توسط غشایی از بقیه سلول جدا شده و با اتصال به یک لیزوزوم تجزیه شده و از مواد حاصله در تولید انرژی برای سلول استفاده می‌شود.

توانایی تکثیر نامحدود

پس از ۷۰-۶۰ بار تکثیر سلول توانایی تقسیم شدن را از دست می‌دهد. این پدیده به کوتاه شدن تدریجی تلومرهای کروموزومی نسبت داده شده است. سلول‌های توموری باید راه‌هایی را برای اجتناب از پیر شدن خود پیدا کنند، این هدف با فعال شدن تلومراز حاصل می‌شود که می‌تواند طول طبیعی تلومر را حفظ کند. تلومراز در سلول‌های ریشه‌ای طبیعی فعال است ولی در اکثر سلول‌های پیکره‌ای وجود ندارد.

رگ زایی

قطر یا ضخامت تومورها نمی‌تواند بیش از ۱ یا ۲ میلی‌متر بزرگ شود مگر آنکه رگ دار شوند. ایجاد عروق جدید اثر دوگانه‌ای بر رشد تومور دارد. جریان خون، اکسیژن و مواد غذایی را تأمین می‌کند و سلول‌های اندوتلیال تازه تشکیل شده با ترشح پلی‌پپتیدهایی نظیر عوامل رشد شبه انسولین، PDGF و اینترلوکین ۱، رشد سلول‌های توموری مجاور را تحریک می‌کنند. رگ زایی برای ادامه رشد و ایجاد متاستاز ضرورت دارد.

عوامل رگ زایی به‌وسیله خود یاخته‌های توموری و یا به‌وسیله یاخته‌های التهابی محل تولید می‌شوند. سلول‌های توموری نه فقط عوامل رگ‌زا مثل VEGF تولید می‌کنند بلکه موجب القای مولکول‌های ضد رگ‌زی نیز می‌شوند. آنژیواستاتین، اندواستاتین و واسکولواستاتین از مهارکننده‌های قوی رگ زایی هستند که به ترتیب از تجزیه پروتئولیتیک پلاسمینوژن، کلاژن، ترانس تیرتین حاصل می‌شوند. نوع طبیعی ژن TP53 از طریق القای سنتز مولکول ضد رگ‌زی ترمواسپوندين ۱، رگ‌زایی را مهار می‌کند.

اکسیژن یکی از فاکتورهای مهم در رگ‌زایی است که در صورت کمبود O2 تولید VEGF (عامل رشد اندوتلیال عروق) بالا می‌رود که این فرآیند در گرو فعال شدن فاکتور یک آلفا القا شده توسط هیپوکسی ($HIF1\alpha$) است.

نکته

- $HIF1\alpha$ همواره تولید می‌شود اما در حضور O_2 ، پروتئین فون هیپل لیندو (VHL) به $HIF1\alpha$ وصل شده و سبب تخریب آن می‌شود.

توانایی تهاجم و متاستاز

سلول‌های موجود در درون یک تومور از لحاظ استعداد متاستاتیک ناهمگن هستند. آیشار متاستاتیک ۲ مرحله دارد: تهاجم به بستر برون سلولی و انتشار رگی و لانه گزینی یاخته‌های توموری.

هر یک از اجزای ECM^۱ از کلاژن، گلیکوپروتئین‌ها و پروتئوگلیکان‌ها تشکیل شده‌اند. برای متاستاز دادن یک کارسینوم باید نخست در غشای پایه زیرین خود رخنه کرده سپس از بافت همبند بینابینی گذشته و در نهایت از طریق نفوذ در غشای پایه رگی به گردش خون دسترسی پیدا کند.

1 - Extracellular Matrix

فصل ۶

نئوپلازی

اندام‌های هدف بروز می‌کند. مکانیسم بدیع دیگری که به لانه‌گزینی مختص مکان ارتباط دارد، شامل کموکین‌ها و گیرنده‌های آنهاست.

بی‌ثباتی ژنومی و توانایی ایجاد بدخیمی

مبتلایان به یک اختلال ارثی به نام گزودرما پیگمانتوزوم در معرض خطر افزایش یافته‌ای برای ابتلا به سرطان‌های پوستی در محل‌هایی که در معرض نور فرابنفش موجود در پرتوهای آفتاب قرار دارند، هستند. اساس این اختلال نیز ترمیم ناقص DNA است. نور فرابنفش باعث اتصال متقاطع واحدهای پیریمیدین می‌شود.

گروه دیگری از اختلالات اتوزومی مغلوب متشکل از سندرم بلوم^۱، آتاکسی تلانژکتازی^۲ و کم‌خونی فانکونی^۳ با افزایش حساسیت نسبت به سایر عوامل آسیب رساننده به DNA از قبیل پرتو یونیزه کننده یا عوامل ایجاد کننده اتصال متقاطع DNA از قبیل گاز خردل مشخص می‌شوند.

جهش‌های ایجاد شده در دو ژن BRCA1 و BRCA2 مسئول ۸۰ درصد موارد سرطان خانوادگی پستان هستند. علاوه بر سرطان زنانی که دارای جهش در این ژن هستند، خطر بسیار بیشتری برای ابتلا به سرطان‌های اپی‌تلیال تخمدان دارند و در مردان دارای این جهش خطر بروز سرطان پروستات افزایش می‌یابد.

سلول‌های فاقد این ژن‌ها دچار شکستگی‌های کروموزومی و آنوپلوئیدی شدید می‌شوند.

هر سرطان انسانی که آنالیز شده است نمایان‌گر تغییرات چندگانه ژنتیکی مشتمل بر فعال شدن چندین انکوژن و از دست رفتن دو یا چند ژن سرکوب‌گر سرطان

مراحل مختلف تهاجم به ECM

۱- گسسته شدن سلول‌های توموری از هم

۲- اتصال سلول‌های توموری به اجزای بستر

۳- تجزیه ECM

۴- مهاجرت سلول‌های توموری

مولکول‌های کادهرین سلول‌های مجاور را در کنار یکدیگر نگه می‌دارند و پیامدهای ضد رشد را از طریق بتا-کاتنین ارسال می‌کنند. کادهرین تقریباً در تمام سرطان‌های اپی‌تلیال از بین می‌رود.

اتصال یاخته‌های توموری به پروتئین‌های ECM از قبیل لامینین و فیبرونکتین برای تهاجم و متاستاز مهم است. در سلول طبیعی گیرنده‌های لامینین در سطح قاعده‌ای آنها تجمع می‌کند اما سلول‌های کارسینوم گیرنده‌های بسیار بیشتری دارند و این گیرنده‌ها دور تا دور غشای سلولی توزیع شده‌اند. یک تغییر در الگوی بروز اینتگرین نیز سبب تسهیل تهاجم می‌شود. برای تجزیه موضعی غشای پایه خود سلول‌های توموری آنزیم‌های پروتئولیتیک ترشح کرده یا سلول‌های میزبان را وادار به ساختن پروتئازها می‌سازند. آنزیم‌های تجزیه کننده متالوپروتئینازهایی چون کلاژیناز، کلاژناز و استروملیزین‌ها هستند.

حرکت، مرحله نهایی تهاجم است که یاخته‌های توموری را از میان غشا پایه تجزیه شده و مناطق پروتئولیز شده بستر به جلو می‌راند. فرآورده‌های ناشی از تجزیه اجزای بستر و برخی عوامل رشد دارای فعالیت کموتاکسیک برای سلول‌های توموری هستند. در جریان خون، برخی سلول‌ها از طریق تجمع یافتن و چسبیدن به لکوسیت‌های در گردش و پلاکت‌ها آمبولوس‌هایی تشکیل می‌دهند.

گرایش به یک عضو برای متاستاز ممکن است مربوط به بروز مولکول‌های چسبندگی به وسیله سلول‌های تومورال باشد که لیگاندهای آنها ترجیحاً روی اندوتلیوم

- 1 - Blooms Syndrome
- 2 -Ataxia Telangiectasia
- 3 -Fanconis Anemia

GBS پاتولوژی

است.

در طول زمان بسیاری از تومورها مهاجم‌تر شده و بدخیم‌تر می‌شوند به این پدیده پیشروی تومور می‌گویند. علی‌رغم این واقعیت که خاستگاه اکثر تومورهای بدخیم تك دودمانی است، هنگامی که این تومورها از نظر بالینی آشکار می‌شوند، یاخته‌های سازنده آنها فوق‌العاده ناهمگن هستند. سرعت ایجاد زیر دودمان‌های جهش یافته کاملاً متغیر است.

نکته

- نئوپلاسم‌های لنفوئیدی به‌دنبال بسیاری از جهش‌ها هستند که در جریان اتصال ژن آنتی‌ژن گیرنده و تنوع آن ایجاد می‌شود.
- در افراد مبتلا به سرطان کولون غیر پولیپوزی وراثتی میکروساتلیت‌ها (توالی تکراری ۱ تا ۶ نوکلئوتیدی) دچار ناپایداری شده و طول آنها کم و زیاد می‌شود.
- التهاب‌ها گاهی زمینه‌ساز تومورها هستند، برای مثال آنچه در التهابات مزمن دیده می‌شود که منجر به متاپلازی یا تریزید جیرانی می‌شود یا در عملکرد نوتروفیل‌ها در جریان آزادسازی رادیکال‌های آزاد اکسیژن دیده می‌شود همگی به نوعی مسهل و زمینه‌ای جهت ایجاد تومور هستند.

RNA

میکروRNAها (miRNA) بعد از نسخه‌برداری، ژن را به‌وسیله سرکوب ترجمه و با تقسیم mRNA مهار می‌کنند. آنها می‌توانند به وسیله افزایش بروز انکوژن‌ها یا کاهش بروز ژن‌های سرکوب‌گر تومور در تغییر شکل نئوپلاسم دخالت داشته باشند. تنظیم کاهشی یا حذف ریزRNAهای مشخص در لوسمی و لنفوم باعث افزایش بروز ژن ضد آپوپتوزی Bcl2 می‌گردد. افزایش تنظیمی

مشابه در انکوژن‌های و به ترتیب در تومورهای ریه و لوسمی معینی مشاهده شده است. داروهایی که عملکرد ریز RNAها را مهار کرده یا افزایش می‌دهند و در شیمی درمانی می‌توانند متغیر باشند.

تغییرات کاربوتیپی در تومورها

جهش نقطه‌ای انکوژن RAS بهترین نمونه فعال شدن از طریق جهش نقطه‌ای را نشان می‌دهد.

جابه‌جایی متوازن، به ویژه در نئوپلاسم‌های خون‌ساز شایع است. مثلاً جابه‌جایی کروموزوم ۹ و ۲۲ (کروموزوم فیلادلفیا) در ۹۰ درصد موارد CML دیده می‌شود. در ۹۰ درصد از موارد لنفوم بزرگیت جابه‌جایی کروموزومی ۸ و ۱۴ وجود دارد.

در لنفوم فولیکولار سلول‌های B يك جابه‌جایی متقابل بین کروموزوم‌های ۱۴ و ۱۸ شایع است. حذف‌ها: در تومورهای توپر غیرخون‌ساز شایع است. مثل حذف نوار ۱۴ کروموزوم ۱۳q در رتینوبلاستوم و حذف 17p در اختلال p53.

تقویت ژنی: نوروبلاستوم‌ها و سرطان پستان نمونه‌های تقویت ژنی هستند و 2-HER، MYC-N را به ترتیب درگیر می‌کنند.

تغییرات اپی‌ژنیک (تغییرات قابل برگشت و ارثی در بیان ژن) می‌توانند موجب ایجاد بدخیمی شوند که نه از طریق جهش بلکه به واسطه متیلاسیون DNA است.

عوامل سرطان‌زا

این عوامل شامل مواد شیمیایی، انرژی تابشی و عوامل میکروبی هستند که ممکن است هماهنگ با یکدیگر یا به‌طور متوالی عمل کنند.

سرطان‌زاهای شیمیایی

این مواد ساختار فوق‌العاده متنوعی داشته و هم فرآورده‌های طبیعی و هم فرآورده‌های صنعتی را شامل می‌شوند.

فصل ۶

نئوپلازی

همه سرطان‌های شیمیایی الکتروفیل‌های شدیداً واکنش‌گر هستند و با اتم‌های غنی از الکترون موجود در RNA، پروتئین و DNA واکنش می‌دهند. مواد پیش‌بره به تنهایی فعالیت سرطانی کمی دارند اما سرطان‌زایی برخی مواد را افزایش می‌دهند.

جهش‌های ژن RAS در چندین سرطان ناشی از مواد شیمیایی شایع است. آفلاتوکسین منجر به جهش در ژن TP53 می‌شود. برای اینکه مواد شیمیایی جهش‌زا یا آغازگر مؤثر باشند باید به طور مکرر یا مداوم در معرض پیش‌بر مربوط قرار گیرند. هر چند اثرات پیش‌برهای توموری چندگانه‌اند اما القای تکثیر سلولی جزء جدانشدنی پیش‌بری تومور است. سلول‌هایی که ژن RAS آنها به‌وسیله مواد آغازگر جهش یافته و فعال شده است، نیازشان به عامل رشد کاهش یافته و ممکن است پاسخ‌دهی کمتری نیز به پیام‌های مهارکننده رشد داشته باشند. تکثیر مداوم سلولی خطر جهش‌زایی و تغییر شکل نئوپلاستیک را افزایش می‌دهد. هیپرپلازی اندومتر، بازسازی هپاتوسیت‌ها، تکثیر اپی‌تلیوم مجاری پستان بر اثر استروژن با پیدایش سرطان مرتبط هستند.

سرطان‌زایی ناشی از پرتوتابی

در بمباران اتمی هیروشیما و ناگازاکی میزان بروز لوکمی، کارسینوم تیروئید، پستان، کولون و ریه افزایش یافت. سرطان‌های پاپیلری تیروئید در حدود ۹ درصد کسانی که در کودکی در معرض پرتوتابی سر و گردن قرار گرفته‌اند، ایجاد شده‌اند.

پرتوها باعث شکستگی کروموزومی، جابه‌جایی و جهش نقطه‌ای می‌شوند. پرتو UV طبیعی مشتق از خورشید می‌تواند باعث ملانوما، کارسینوم‌های سلول‌های سنگفرشی و کارسینوم‌های سلول‌های قاعده‌ای شود.

برخی مستقیماً اثر سرطان‌زایی خود را اعمال می‌کنند اما برخی دیگر تنها پس از تبدیل متابولیک فعال می‌شوند که به آنها پیش‌سرطان‌زا^۱ و فرآورده‌های نهایی فعال آنها را سرطان‌زاهای واقعی می‌گویند.

عوامل آلکیل‌کننده و مواد آسبیل‌کننده جزء سرطان‌زاهای مستقیم هستند. هیدروکربن‌های معطر چندحلقه‌ای، آمین‌های معطر، آمیدها و رنگ‌های آزو، فرآورده‌های گیاهی-میکروبی (مثل آفلاتوکسین)، حشره‌کش‌ها، آرسنیک و... جزء مواد پیش‌سرطان‌زاهستند.

بنز آنتراسن^۲ در هر جایی استعمال شود باعث سرطان می‌شود. وقتی بر روی پوست مالیده شود، سرطان‌های پوستی ایجاد می‌کند اگر زیر پوست تزریق شود، فیبروسارکوم ایجاد می‌کند. بنزوآپیرن^۳ در ایجاد سرطان ریه در سیگاری‌ها دخیل هستند. هیدروکربن‌های چند حلقه‌ای از چربی حیوانی طی سرخ کردن گوشت نیز ایجاد می‌شود. آمین‌های آروماتیک، رنگ‌های آزو و بتانفتیل‌آمین^۴ میزان بروز سرطان مثانه را در کارگران صنایع رنگ و لاستیک آنیلین افزایش می‌دهد.

مونواکسیژنازهای وابسته به سیتوکروم P-450 در تولید واسطه‌های جهش‌زای بسیاری از مواد سرطان‌زا دخالت دارند. آسیب‌پذیری نسبت به سرطان‌زاهای شیمیایی حداقل تا حدودی به شکل آلل اختصاصی آنزیم‌هایی که به ارث می‌رسند، بستگی دارد.

نیتروز آمین‌ها و نیتروز آمیدها منجر به سرطان معده می‌شوند. آفلاتوکسین آسپرژیلوس در کپک خشکبار با میزان بروز کارسینوم سلول کبدی در آفریقا و خاور دور همبستگی قوی دارد.

- 1 - Procarcinogen
- 2 - Benzanthracycline
- 3 - Benzo(a)pyrene
- 4 - β -Naphthylamine

5 - Promoter

GBS پاتولوژی

سرطان‌های غیرمالانومی پوست با میزان تجمعی کلی تماس با اشعه UV ارتباط دارد. در حالی که مالانوم‌ها با تماس شدید و متناوب با این اشعه مرتبط هستند. UV با تشکیل دیم‌های پیریمیدین به DNA آسیب می‌زند. در مبتلایان به گزرودرماپیگمانتوزوم مکانیسم ترمیم از طریق در آوردن نوکلئوتیدها، معیوب است. V.U. عمدتاً منجر به جهش در ژن TP53 می‌شود.

سرطان زایی ویروسی و میکروبی

ویروس لوکمی سلول‌های T انسانی نوع ۱: همانند ویروس HIV به سلول‌های T CD4+ گرایش دارد. سلول‌های T آلوده از طریق آمیزش جنسی و فرآورده‌های خونی و شیردادن منتقل می‌شود. ژنوم HTLV-۱ علاوه بر ژن‌های معمول رتروویروس، حاوی یک ناحیه خاص موسوم به PX است. پروتئین TAX محصول این ژن است. این پروتئین منجر به نسخه‌برداری از ژن اینترلوکین ۲ و عامل تحریک کننده کلنی گرانولوسیت-ماکروفاژ (GM-CSF) می‌شود و عملکرد چند سرکوبگر تومور را مهار می‌کند. در ابتدا سلول‌های T چند دودمانی تکثیر می‌یابند، اما سپس با ایجاد جهش‌های مختلف جمعیت T تک دودمانی منجر به سرطان می‌شوند.

پاپیلوما ویروس انسانی (HPV): انواع ۱ و ۲ و ۴ و ۷ باعث بروز پاپیلوما خوش خیم (زگیل) می‌شوند. HPV ها در ایجاد و کارسینوم سلول‌های سنگفرشی گردن رحم و سرطان‌های ناحیه مقعد، فرج و آلت دخیل است. سرطان گردن رحم با HPV های نوع ۱۶ و ۱۸ در ارتباط است در حالی که زگیل‌های تناسلی با انواع ۶ و ۱۱ مرتبط هستند.

استعداد سرطان زایی HPV مربوط به محصولات ۲ ژن موجود در ژنوم ویروسی به نام‌های E۶ و E۷ است که در نتیجه، ژن‌های مهم سرکوبگر تومور به ترتیب p۵۳

1 - Human T-Xcell leukemia

و Rb از بین می‌روند و آپوپتوز مهار می‌شود. ویروس اِپِشتن - بار (EBV): در لنفوم بورکیت، بیماری لنفوپرولیفراتیو متعاقب پیوند، لنفوم اولیه CNS در مبتلایان به ایدز، لنفوم هوچکین و کارسینوم نازوفارنکس دخیل است. EBV به لنفوسیت‌های B گرایش دارد. ژن LMP-۱ در این ویروس به صورت انکوژن عمل می‌کند و از طریق فعال کردن مسیرهای انتقال پیام که فعال شدن سلول B به وسیله مولکول CD۴۰ سطح سلول B را تقلید می‌کنند، تکثیر سلول B را تحریک می‌کند و از طریق فعال کردن BCL۲ مانع آپوپتوز می‌شود. همچنین با تولید پروتئینی به نام EBNA۲ باعث روشن شدن چندین ژن میزبان از جمله سیکلین D و پروتئین‌های Src می‌شود. در مناطق اندمیک وجود همزمان مونونوکلئوز عفونی و مالاریا کفایت ایمنی را مختل می‌کند. فعال شدن MYC باعث از دست رفتن بیش از پیش کنترل رشد می‌شود.

ویروس هپاتیت B (HBV): ظاهراً اثر سرطان زایی HBV چند عاملی است. نخست EBV از طریق ایجاد آزار سلولی مزمن کبدی و بازسازی توأم با آن این یاخته‌ها را مستعد بروز جهش می‌سازد. دوم، ژن HBx (در HBV) رشد طبیعی سلول‌های آلوده کبدی را از طریق فعال شدن نسخه برداری از چندین ژن کنترل کننده رشد مختل می‌کند و در نهایت مسیرهای سیتوزولی انتقال پیام روشن می‌شود. ویروس هپاتیت C نیز قویاً با کارسینوم هپاتوسلولار مرتبط است. مرگ گسترده سلول‌ها همراه با بازسازی آنها و مختل شدن تنظیم رشد، عامل مهمی به شمار می‌رود. HCV حاوی پروتئین X نیست.

هلیکوباکتر پیلوری: عامل زخم پپتیک، کارسینوم معده و لنفوم معده است. منشأ این لنفوم سلول‌های B هستند (مالتوما). عفونت هلیکوباکتر منجر به تشکیل سلول‌های T واکنش گر نسبت به این ارگانیزم می‌شود که به نوبه خود سبب تکثیر چند دودمانی سلول‌های B می‌شوند. در

فصل ۶

نئوپلازی

به تومورهای جداگانه نیستند و روی ملانوم، کارسینوم ریه، کبد، معده و مری وجود دارند. سایر آنتی ژن‌های مشابه عبارتند از: RAGE, BAGE, GAGE.

آنتی ژن‌های اختصاصی بافت: پپتیدهای مشتق از پروتئین‌های اختصاصی ملانوسیت مثل تیروزیناز، روی ملانوسیت‌های طبیعی و ملانوم عرضه می‌شوند. پس CTLها نه تنها سلول‌های ملانومی بلکه ملانوسیت طبیعی را هم تخریب می‌کنند. از آنجا که ملانین در شبکه و مغز نیز وجود دارد این گونه ایمنی‌زایی را باید به دقت مورد توجه قرار دارد.

آنتی ژن‌های حاصل از جهش: مثل انکوپروتئین‌ها و پروتئین‌های سرکوبگر سرطان هستند. فقط در تومورها یافت می‌شوند و پپتیدهای آنها نیز فقط در سلول‌های توموری وجود دارد. آنتی ژن‌هایی که بیش از حد عرضه می‌شوند: پروتئین HER2 که در سرطان پستان و تخمدان دچار بروز بیش از حد می‌شود در این دسته قرار می‌گیرد.

نکته

- بروز آنتی ژن‌های توموری الزاما متفاوت با آنتی ژن‌های بافت‌های دیگر می‌باشد، چرا که گاهی بروز بیش از حد یا کمتر از حد طبیعی گویای وضعیت سرطان است، همانند افزایش آنتی ژن تیروزیناز در ملانوم و CA-۱۲۵ و CA-۱۹-۹ در کارسینوم تخمدان و MUC-۱ در کارسینوم پستان.

آنتی ژن‌های ویروسی: این آنتی ژن‌های توموری بین تمام تومورهای با منشأ ویروسی مشابه در بیماران مختلف مشترک هستند و اهداف مؤثری برای ایمنی درمانی هستند.

آنتی ژن‌های انکوافتال (روبانسی): مثل آنتی ژن کارسینوما بریونیک (CEA) و آلفا-فیتوپروتئین در طول

اوایل بیماری ریشه‌کن کردن هلیکوباکتر از طریق حذف آنتی ژن محرك سلول‌های T موجب علاج کامل لنفوم می‌شود.

در مورد سرطان اپی تلیال معده روند ایجاد بیماری عبارت است از بروز ابتدایی گاستریت مزمن و آتروفی معده، متاپلازی روده‌ای و دیس پلازی و در نهایت سرطان.

گونه‌هایی از هلیکوباکتر پیلوری که همراه با کارسینوم معده هستند دارای جزیره‌های پاتوژنی هستند که حاوی ژن CagA می‌باشد.

نکته

- مبتلایان به زخم‌های اثنی عشر هیچ‌گاه به کارسینوم معده دچار نمی‌شوند.

ایمنی تومور

آنتی ژن‌های توموری

آنتی ژن‌های توموری ۲ دسته هستند: آنتی ژن‌های اختصاصی تومور که تنها بر روی یاخته‌های توموری وجود دارند و آنتی ژن‌های مرتبط با تومور که بر روی یاخته‌های توموری و برخی یاخته‌های طبیعی وجود دارند. سلول‌های T+CD۸ نقش مهمی در ایمنی تومور دارند. سلول‌های CTL۱ آنتی ژن‌های پپتیدی را که به وسیله MHC I ارائه می‌شوند را شناسایی می‌کنند.

آنتی ژن‌های سرطان بیضه: این آنتی ژن‌ها به وسیله ژن‌هایی کد می‌شوند که در تمام بافت‌های افراد بزرگسال به غیر از بیضه نهفته هستند. این آنتی ژن‌ها برای تومور اختصاصی هستند. نمونه شاخص این گروه خانواده ژن‌های MAGE است. آنتی ژن‌های MAGE منحصر

1 – Cytotoxic T Lymphocytes

GBS پاتولوژی

دوره ویان زایی عرضه می شوند اما در بافت بالغ طبیعی وجود ندارند.

آنتی ژن های اختصاصی تمایز: عمدتاً به عنوان نشانگرهای تشخیصی نوع سلولی که دچار تغییر شکل شده است، مورد استفاده قرار می گیرند. مثل PSA که بر روی اپی تلیوم خوش خیم و بدخیم پروستات بروز می کنند و نیز CD۲۰ بر روی B سل ها در لنفوما نمونه دیگری از این نوع آنتی ژن هاست.

مکانیسم های ضد توموری

سلول های CTL يك نقش حفاظتی ایفا می کنند که عمدتاً علیه نئوپلاسم های مرتبط با ویروس است. در برخی از موارد این سلول های T+CD۸ به صورت خود به خودی در بدن ایجاد نمی شوند ولی می توان با استفاده از ایمن زایی با سلول های دندریتیک تحریک شده با آنتی ژن توموری سلول های مذکور را به وجود آورد.

سلول های NK لنفوسیت هایی هستند که قادر به تخریب سلول های توموری بدون حساس شدن قبلی هستند و خط مقدم دفاع در برابر تومورها هستند و با IL-۲ فعال می شوند. سلولی که با عدم ارائه IMHC از سلول CTL می گریزد، به وسیله سلول NK منهدم می شود. پروتئین های NKG۲D گیرنده های به راه اندازنده مهمی به شمار می روند و آنتی ژن های القا شده به وسیله استرس را که عمدتاً بر روی سلول های توموری عرضه می شوند شناسایی می کنند. علاوه بر لیز مستقیم سلول ها، NK می توانند در سیتوتوکسیسیته سلولی وابسته به آنتی بادی نیز مشارکت داشته باشند.

سلول های T و NK با تولید اینترفرون ۱ ماکروفاژ را فعال می کنند. ماکروفاژها تومور را از طریق مکانیسم هایی مشابه آن هایی که در کشتن میکروب به کار می برند یا از طریق ترشح عامل نکروز تومور (TNF) می کشند.

مکانیسم های هومورال از طریق دو مکانیسم فعال سازی کمپلمان و القای ADCC به وسیله NK در ایمنی توموری شرکت می کنند. قوی ترین دلیل برای وجود نظارت، افزایش فراوانی سرطان ها در میزبان های دچار کمبود ایمنی است.

افزایش آنتی بادی های ضد CD۲۰ می تواند در لنفوم غیر هوچکین مفید باشد.

طی پیشروی تومور زیر دودمان هایی که قویا ایمونوژن هستند ممکن است ریشه کن شوند. سلول های توموری ممکن است MHC I را بروز ندهند و از حمله CTL بگریزند. گاهی با وجود اینکه سلول تومورال MHC I را بروز می دهد اما مولکول های تحریکی مشترک را بروز نمی دهند. این امر سلول های T را آنرژیک کرده و یا آنها را دستخوش آپوپتوز می کند. بسیاری از عوامل سرطان زا پاسخ های ایمنی میزبان را سرکوب می کنند. β -TGF که از تومورها ترشح می شود يك سرکوب گر ایمنی است. بروز لیگاند Fas منجر به آپوپتوز سلول های T می شود. همچنین ارائه آنتی ژن های کمتر ایمونوژن و نیز پوشاندن آنتی ژن های سطحی توسط لایه ای اسید سیالیک.

ویژگی های بالینی نئوپلازی

علاوه بر نگرانی ایجاد شده به وسیله نئوپلاسم های بدخیم حتی ضایعات خوش خیم ممکن است اثرات نامطلوب بسیاری داشته باشد.

اثرات تومور بر میزبان

هر دو نوع نئوپلازی خوش خیم و بدخیم ممکن است به علت محلشان، فشار آوردن بر ساختارهای مجاور، اثراتشان بر فعالیت کارکردی از قبیل ساخت هورمون و ایجاد خونریزی و عفونت های ثانویه هنگام زخم شدن باعث مشکل شوند.

يك آدنوم كوچك هيپوفیزی از نظر جایگاه مهم بوده

2 - Antibody dependent cell cytotoxicity

1 -Natural Killer

فصل ۶

نئوپلازی

سرطان‌های برونکوزنیک و پستان و بدخیمی‌های خونی. کارسینوم سلول‌های سنگفرشی ریه با تولید پروتئین مرتبط با هورمون پاراتیروئید منجر به هیپرکلسمی می‌شود. TGF⁻، استئوکلاست‌ها را فعال می‌کنند.

نکته

- هیپرکلسمی ناشی از متاستازهای اسکلتی یک سندرم پارانئوپلاستیک نیست.
- در سندرم کوشینگ به‌صورت پارانئوپلاستیک ACTH بالا می‌رود.

درجه‌بندی^۲ و مرحله‌بندی^۲ سرطان

در درجه‌بندی سعی بر این است که برآوردی از تهاجمی بودن یا سطح بدخیمی سرطان بر اساس تمایز سیتولوژیک سلول‌های توموری و تعداد میتوزهای موجود در درون تومور به عمل آید. درجه از I تا IV به سمت آناپلازی بیشتر پیش می‌رود.

مرحله‌بندی بر اساس اندازه ضایعه اولیه، دامنه گسترش آن به گره‌های لنفی منطقه‌ای و وجود یا فقدان متاستاز استوار است.

دو روش برای مرحله‌بندی شامل: ۱- روش TNM که در آن T₁ تا T₄ اندازه را توصیف می‌کند. N₀ تا N₃ درگیری لنفاوی را توصیف می‌کند و M₀ و M₁ وجود یا عدم وجود متاستاز را بیان می‌کند و ۲- روش AJC: سرطان به مراحل صفر تا IV تقسیم می‌شود.

و غده طبیعی مجاور را تخریب می‌کند. لیومیوم در جدار سرخرگ کلیوی منجر به ایسکمی و افزایش فشارخون می‌شود. آدنوم‌ها و کارسینوم‌های برخاسته از سلول‌های بتای جزایر لوزالمعده اغلب هیپرانسولینیسیم ایجاد می‌کنند. در یک تومور خوش‌خیم احتمال بروز عملکردهای افراطی ترشح هورمون از یک تومور بدخیم معادل آن بیشتر است.

کاشکسی سرطان^۱: بیمار سرطانی دچار از دست رفتن پیشرونده چربی بدن و توده لخم بدن می‌شود که با ضعف شدید، بی‌اشتهایی و کم‌خونی همراه است. میان اندازه و دامنه گسترش سرطان و شدت کاشکسی تا اندازه‌ای همبستگی وجود دارد.

کاهش مصرف غذا به ناهنجاری‌های چشایی و کنترل مرکزی اشتها مربوط است. در مبتلایان به سرطان، مصرف کالری اغلب بالاست. TNF⁺ اشتها را سرکوب کرده و کنش لیپوپروتئین لیپاز را مهار می‌کند. هیچ درمان رضایت‌بخشی به جز رفع علت زمینه‌ای یعنی تومور برای کاشکسی وجود ندارد.

سندرم‌های پارانئوپلاستیک: مجموعه‌ای از نشانه‌های غیر از کاشکسی که در بیماران سرطانی ظاهر شده و نمی‌توان آن‌ها را به راحتی چه با گسترش موضعی یا دوردست تومور و چه با ساخت هورمون‌های ذاتی بافت خاستگاه تومور توجیه کرد، سندرم‌های پارانئوپلاستیک نامیده می‌شوند. آنها ممکن است زودرس‌تر از تظاهر نئوپلاسم باشند و گاهی کشنده هستند، ممکن است بیماری متاستاتیک را تقلید کنند و باعث سردرگمی در درمان شوند.

شایع‌ترین این سندرم‌ها عبارتند از: هیپرکلسمی، سندرم کوشینگ، اندوکاردیت ترومبوزی غیرباکتریایی. نئوپلاسم‌های مرتبط با این سندرم‌ها عبارتند از:

2 - Grading

3 -Staging

1 - Cancer Cachexia

GBS پاتولوژی

نکته

- مرحله‌بندی در مقایسه با درجه‌بندی ارزش بالینی اثبات شده بیشتری دارد.

تشخیص آزمایشگاهی سرطان

تشخیص آزمایشگاهی سرطان در اکثر موارد مشکل نیست. دواتهای خوش خیم و بدخیم مشکلی را ایجاد نمی‌کنند ولی در میان این دو انتها ناحیه مهمی وجود دارد که باید با احتیاط با آن برخورد شود. مثلاً تغییرات ناشی از پرتودهی در پوست مشابه تغییرات سرطانی است یا برش‌های گرفته شده از یک شکستگی در حال التیام می‌تواند یک استئوسارکوم را تقلید کند.

هنگامی که در آوردن^۱ یک ضایعه ممکن نیست باید نمونه‌برداری^۲ کنیم و توجه کنیم که حاشیه‌ها ممکن است بیان‌گر ضایعه نباشند و مرکز هم دچار نکروز شده باشد. در روش برش انجمادی^۳ یک نمونه به سرعت منجمد شده و برش داده می‌شود و ارزیابی بافت‌شناسی در ظرف چند دقیقه امکان‌پذیر می‌شود.

مکش تومورها با سوزن ظریف (FNA) مستلزم مکش سلول‌ها از توده و بررسی سیتولوژیک گسترش آن است و در سرطان پستان، تیروئید، گره‌های لنفی و غدد بزاقی که قابل لمس هستند و همچنین برای بافت‌های عمقی‌تر مثل کبد و پانکراس و گره‌های لنفاوی لگن کاربرد دارد. این روش قابل اعتماد، سودمند و سریع است. گستره سیتولوژیک پاپانیکولاو^۴ برای کشف کارسینوم گردن رحم در مرحله درجا^۵ کاربرد دارد اما در کارسینوم

اندومتر، کارسینوم برونکوزنیک، تومورهای مثانه و پروستات و کارسینوم معده و سلول‌های توموری موجود در مایع مغزی-نخاعی و جنب و مایع مفصلی و مایع شکمی هم به کار رفته است.

ایمونوهیستوشیمی در کنار بافت‌شناسی بسیار سودمند است. تشخیص سیتوکراتین به کمک آنتی‌بادی مونوکلونال نشان‌دار شده منجر به تشخیص کارسینوم تمایز نیافته می‌شود.

فلوسیتومتری در طبقه‌بندی لوکمی‌ها و لنفوم‌ها کاربرد دارد. در بسیاری از تومورها محتوای DNA (پلوئیدی)، تأثیر زیادی در پیش‌آگهی دارد.

افزایش سطح سرمی PSA می‌تواند ناشی از کارسینوم پروستات و یا هیپرپلازی خوش خیم پروستات باشد.

CEA (آنتی‌ژن کارسینو-امبریونیک) به‌طور طبیعی در لوزالمعده روده و کبد رویان است اما در کارسینوم کولورکتال، لوزالمعده، معده و پستان و سیروز الکلی، هیپاتیت، کولیت اولسراتیو و بیماری کرون دیده می‌شود. سنجش CEA در ردیابی موارد عود پس از درآوردن تومور سودمند است.

افزایش α -فیتوپروتئین در سرطان کبد، تراتوکارسینوما و کارسینوم سلول‌های رویانی بیضه و تخمدان، سرطان معده و لوزالمعده، سیروز، هیپاتیت و حاملگی دیده می‌شود. CEA، PSA و α -فیتوپروتئین هم فاقد ویژگی لازم برای ردیابی سرطان هستند و هم فاقد حساسیت لازم برای این کار.

ردیابی ژن‌های گیرنده سلول‌های T یا ایمونوگلوبولین بر اساس PCR امکان تمایز میان تکثیرهای تک دودمانی و چنددودمانی را فراهم می‌کند. ردیابی رونوشت‌های BCR-ABL بر اساس PCR^۶ تشخیص CML را ممکن می‌سازد. تکنیک دورگه‌سازی در جای فلورسان (FISH) جهت

6 - polymerase chain reaction

- 1 - Excision
- 2 - Biopsy
- 3 - Frozen section
- 4 - Papanicolaou
- 5 - In situ

فصل ۶

نئوپلازی

نکته

- جهش‌های پیام‌رسان در مقاومت دارویی نقش دارند.

اساس مولکولی سرطان:

- خودکفایی از نظر پیام‌های رشد (عوامل رشد، گیرنده‌ها، سیکلین‌ها و ...)
- عدم حساسیت به پیام‌های مهارکننده رشد (ژن RB، ژن TP53، TGF- β)
- گریز از آپوپتوز
- توانایی تکثیر نامحدود
- ایجاد رگ‌زایی مداوم
- توانایی مهاجم و متاستاز (انتشار رگی و لنفی و لانه‌گزینی سلول‌های تومورال)

عوامل سرطان‌زا:

- سرطان‌زاهای شیمیایی (عوامل با تأثیر مستقیم و غیرمستقیم)
- سرطان‌زایی ناشی از پرتوتابی
- سرطان‌زایی ویروسی و میکروبی (ویروس‌های RNA دار، ویروس‌های DNA دار و هلیکوباکتریلوری)

ردیابی جابه‌جایی به کار می‌رود. FISH و PCR تقویت انکوژن‌های HER-2 و MYC-N را در سرطان پستان و نوروبلاستوم نشان می‌دهد. ردیابی رونویسی‌های BCR-ABL توسط PCR نشان از بیماری باقی‌مانده لوسمی میلوئیدی مزمن است.

تعیین توالی ژنوم

اطلاعات به دست آمده از تعیین توالی ژنومی انسان بیانگر این است که جهش‌های متنوعی ممکن است در تومورها ایجاد شود که از میان این جهش‌ها به دو دسته مهم می‌توان اشاره کرد:

- (۱) آن‌هایی که در عملکرد طبیعی سلول اختلال ایجاد می‌کنند (جهش‌های هدایت‌کننده).
- (۲) آن‌هایی که تأثیری در عملکرد و فنوتیپ سلول ندارند (جهش‌های پیام‌رسان).

پرسش‌های فصل ۶

۱- خانم ۴۸ ساله‌ای با تغییر شکل و افزایش ضخامت پوست پستان مراجعه نموده که پزشک این تغییر را به صورت نمای پوست پر تقالی (peaud'orange) توصیف کرده است. این نما به احتمال بیشتر در اثر کدام یک از ضایعات زیر ایجاد شده است؟

الف) انفیلتراسیون گره‌های لنفی زیر بغل در جریان بیماری لنفوم

ب) آماس حاد چرکی پستان و درگیری پوست
ج) انفیلتراسیون سلول‌های کارسینوم پستان در اپیدرم (بیماری پاژه)
د) انسداد لنفاتیک‌های سطحی در اثر انفیلتراسیون سلول‌های کارسینوم پستان

۲- در مورد نوع سرطان ذکر شده و تومور مارکر مربوطه کدام عبارت زیر صحیح است؟

الف) Alpha-fetoprotein For carcinoma of breast
ب) Carcinoembryonic antigen for hepatocellular carcinoma
ج) Alpha-fetoprotein for yolk sac tumor
د) Carcinoembryonic antigen for embryonal carcinoma

۳- مرد ۶۸ ساله‌ای مبتلا به سرطان پروستات با متاستاز وسیع در دو ماه گذشته مبتلا به ضعف و کاهش وزن شدید، کاهش اشتها و آنمی شده است. این حالت ایجاد شده در بیمار (در دو ماه اخیر) بیشتر در ارتباط با کدام یک عوامل زیر است؟

الف) Tumor necrosis factor (TNF)
ب) Tumor-related interleukin-2 (IL-2)
ج) Tumor-related transforming

د) کاهش مصرف غذا در اثر کاهش اشتها

۴- کدام یک از تکنیک‌ها و مشخصات مولکولی مشخص شده با آنها و نوع سرطان (هر سه تواما در یک گزینه) صحیح است؟

الف) آرایش ژنی (Gene rearrangement) با PCR برای Translocation در سارکوم یوونینگ
ب) تکنیک FISH برای Translocation در لنفوم و لوسمی

ج) تکنیک PCR برای مشخص کردن BCR/ABL برای تشخیص و پیش‌آگاهی سرطان پستان
د) تکنیک FISH برای مشخص نمودن NEU/HER2 برای تشخیص و پیش‌آگاهی لوسمی میلونید مزمن

۵- کدام یک از موارد زیر به طور غیرمستقیم در ایجاد سرطان آندومتر در افراد چاق موثر است؟

الف) Adiponectin (الف)
ب) Estrogen (ب)
ج) Leptin (ج)
د) Selenium (د)

۶- در کدامیک از ضایعات زیر، شانس بروز بدخیمی از همه کمتر است؟

الف) هیپرتروفی عضلات مثانه ناشی از انسداد گردن آن
ب) متاپلازی اسکوآموس پوشش تنفسی برونش در اثر مصرف سیگار
ج) هیپرپلازی آندومتر در اثر مصرف زیاد هورمون استروژن

د) لوکوپلاکی مخاط دهان در اثر مصرف تنباکو

۷- در بررسی توده بافتی خارج شده از پستان خانم ۳۰ ساله‌ای، پاتولوژیست آن را به عنوان ضایعه نئوپلاستیک متشکل از بافت غددی و همچنین بافت همبندی (هر دو جزء همراه با هم) بدون میتوز و آتیپی سلولی (Atypia) شرح داده است. کدامیک از واژه‌های زیر برای تشخیص این ضایعه به کار برده می‌شود؟

فصل ۶

نئوپلازی

- Adenosarcoma (ب) Fibroadenoma (الف)
Carcinosarcoma (د) Carcinofibroma (ج)
- ۸- کدام یک از تومورهای زیر خوش خیم است؟
الف) دیس ژرمینوم (ب) لنفوم
ج) کندروم (د) ملانوم
- ۹- بیماری با توده‌ای در شکم مراجعه نموده است. در بررسی میکروسکوپی، نئوپلاسم مذکور، دسته‌های سلول‌های دوکی شکل با هسته‌های پلئومورف و میتوز فراوان دیده می‌شود. در بررسی‌های اختصاصی مشخص شد سلول‌های فوق دارای مارکرهای عضلانی صاف هستند. کدام یک از گزینه‌های زیر محتمل‌تر است؟
الف) توانایی متاستاز از راه لنفاوی
ب) فرستادن متاستاز از راه لنفاوی
ج) عدم امکان فرستادن متاستازهای دور دست
د) احتمال یکسان از نظر متاستاز لنفاوی و خونی
- ۱۰- در بررسی بافت سرطان پستان سلول‌های سرطانی را از نظر محصول یک انکوژن رنگ‌آمیزی کرده‌اند و اکثر آنها رنگ‌پذیری شدید در غشای سلول نشان داده‌اند. افزایش بیان کدام یک از ژن‌های زیر محتمل‌تر است؟
الف) ۲-bcl (ب) c-myc
ج) p۵۳ (د) c-erbB۲
- ۱۱- اگر در اثر عوامل موتاژن آسیب DNA داشته باشیم کدام یک از ژن‌های زیر به ترمیم DNA کمک می‌کند؟
الف) P۵۳ (ب) Rb
ج) APC (د) BCL۲
- ۱۲- کدام زوج عبارت زیر در خصوص نوع سرطان و تومور مارکر مربوطه که برای پیگیری و پاسخ به درمان استفاده می‌شود صادق است؟
الف) CA 125 : Hepatocellular Carcinoma
ب) AFP : Prostate Carcinoma
- PSA : Urinary Bladder Carcinoma (ج)
CEA : Carcinoma of Colon (د)
- ۱۳- در کدام یک از بیماری‌های ذکر شده ذیل افزایش احتمال سرطان به علت اختلال توارثی در پروتئین‌های ترمیم‌کننده DNA نیست؟
الف) Xeroderma Pigmentosum
ب) Familial adenomatous polyposis of colon
ج) Bloom syndrome
د) Ataxia telangiectasia
- ۱۴- کدام یک از سرطان‌های زیر به طور محتمل‌تری به طریق لنفاوی گسترش می‌یابد؟
الف) استئوسارکوم (ب) آدنوکارسینوم
ج) رتینوبلاستوم (د) آستروسیتوم
- ۱۵- در بیماری Xeroderma Pigmentosum کدامیک از گروه‌های ژنی صدمه دیده است؟
الف) ژن‌های مهارکننده رشد سلولی
ب) ژن‌های مربوط به آپوپتوز
ج) ژن‌های ترمیم DNA
د) ژن‌های تسریع رشد سلولی
- ۱۶- خانمی ۴۰ ساله با توده قابل لمس در پستان مراجعه نموده است. کدام اقدام تشخیصی زیر به طور شایع‌تری جهت نمونه‌گیری انجام می‌گیرد؟
الف) Fine needle aspiration
ب) Excisional biopsy
ج) Frozen section
د) Immunocytochemistry
- ۱۷- مهم‌ترین عامل در پاتوژنز ترومبوز کدامیک از موارد زیر است و در شکل‌گیری چه نوع ترومبوزی سهم محتمل‌تری دارد؟
الف) استاز-ترومبوزهای قلبی شریانی

GBS پاتولوژی

ج) پاپیلوم	ب) جریان خون گردابی - ترومبوزهای وریدی
د) ملانوم	ج) افزایش وضعیت انعقادپذیری - ترومبوزهای وریدی
۲۳- شایع ترین مکانیسم گسترش کارسینومها کدامیک از موارد زیر است؟	د) آسیب آندوتلیوم - ترومبوزهای قلبی و شریانی
الف) همتوزنوس	۱۸- برای تشخیص منشأ سلولی سرطان‌هایی که در مطالعه هیستولوژی روتین تومور با عدم تمایز (Undifferentiated) مشخص شده است کدام یک از تکنیک‌های زیر استفاده می‌شود؟
ج) از راه CSF	الف) Fine needle aspiration
د) پری نورال	ب) Frozen section
۲۴- خانم ۶۰ ساله با توده بدخیم پستان، دچار ادم در پوست روی توده شده است. مکانیسم اصلی ادم در این حالت کدام است؟	ج) Immunocytochemistry
الف) سندرم نفروتیک	د) karyotype
ب) نارسایی قلب	۱۹- ابتلا به کدام یک از ویروس‌های زیر احتمال ابتلا به لنفوم را افزایش می‌دهد؟
ج) انسداد لنفاوی	الف) HBV
د) سیروز کبدی	ب) ۸-HHV
۲۵- در بررسی میزان تهاجمی بودن و سیر تومور بدخیم همه گزینه‌ها مرحله تومور را توصیف می‌کنند، بجز:	ج) ۱-HTLV
الف) درجه تمایز و میزان میتوز	د) HPV
ب) سایز تومور اولیه	۲۰- خانمی ۳۵ ساله بدون سابقه دیابت به دلیل ضعف و احساس سبکی سر، مورد بررسی قرار می‌گیرد. در ارزیابی آزمایشگاهی قند خون ۴۰ mg/dl است. علامت مزبور، ضایعه پارانئوپلاستیک کدام تومور می‌باشد؟
ج) میزان گسترش به غدد لنفاوی منطقه	الف) کارسینوم ریه
د) وجود متاستاز دور دست	ب) کارسینوم پانکراس
۲۶- در بررسی بافت‌شناسی توده کبدی نوجوان ۱۵ ساله، سلول‌های کبدی بالغ، عروق خونی و مجاری صفراوی تکثیر یافته به شکل نامنظم قرار گرفته‌اند، کدام گزینه این ضایعه را توصیف می‌کند؟	ج) کارسینوم سلول کبدی
الف) کوریتوم	د) کارسینوم پستان
ب) هامارتوم	۲۱- بیمار مبتلا به HIV، با بزرگی غدد لنفاوی و تشخیص لنفوم تحت بررسی است. در تومور (۸؛ ۱۴) تایید شده است. کدام ویروس در پاتونز ضایعه نقش دارد؟
ج) تراتوم	الف) HCV
د) انکوسیتوم	ب) HPV
۲۷- از دست رفتن عملکرد کدام یک از عوامل زیر که در اکثر کانسره‌های اپی‌تلیال وجود دارد، در مرحله اولیه متاستاز و سست شدن (loosening) سلول‌های توموری نقش دارد؟	ج) HTLV
الف) Collagen type IV	د) EBV
ب) VEGF	۲۲- کدامیک از تومورهای زیر متاستاز می‌دهد؟
ج) Laminin	الف) لیپوم
د) E-cadherin	ب) همانژیوم

فصل ۶

نئوپلازی

پاسخنامه فصل ۶

گزینه	سؤال	گزینه	سؤال
ج	۱۵	د	۱
الف	۱۶	ج	۲
د	۱۷	الف	۳
ج	۱۸	ب	۴
ج	۱۹	ب	۵
ج	۲۰	الف	۶
د	۲۱	الف	۷
د	۲۲	ج	۸
ب	۲۳	الف	۹
ج	۲۴	د	۱۰
الف	۲۵	الف	۱۱
ب	۲۶	د	۱۲
د	۲۷	ب	۱۳
		ب	۱۴

فصل ۷

بیماری‌های ژنتیکی و بیماری‌های کودکان

سرطان و مالفورمسیون‌های مادرزادی می‌شود. جهش‌های نقطه‌ای از جایگزینی يك باز نوكلئوتیدی واحد با يك باز متفاوت ناشی می‌شوند. که این امر منجر به جایگزینی يك اسید آمینه به وسیله اسید آمینه دیگر در پروتئین می‌شود. به این قبیل جهش‌ها، جهش‌های بد معنی یا دگر معنی^۱ گویند. در صورتی که جهش منجر به تبدیل يك كدون اسید آمینه به يك كدون خاتمه شود، به آن، جهش بی‌معنی^۲ گویند.

جهش‌های تغییر قالب^۳ زمانی رخ می‌دهد که اضافه شدن یا حذف يك یا دو جفت باز قالب را تغییر دهد. جهش‌های تکرار سه نوكلئوتیدی^۴ يك توالی سه نوكلئوتیدی را تقویت می‌کنند. تقریباً همه این گونه توالی‌ها حاوی گوانین (G) و سیتوزین (C) هستند. مثلاً در سندرم X شکننده^۵ ۲۵۰ تا ۴۰۰ تکرار پشت سرهم

روزگاری عفونت‌های میکروبی به عنوان نمونه‌هایی از اختلالاتی که تماماً در اثر عوامل مؤثر محیطی ایجاد می‌شوند ذکر می‌شدند، اما امروزه معلوم شده است که تا حد چشمگیری، سرشت ژنتیکی يك فرد پاسخ ایمنی او و استعداد ابتلای وی به عفونت‌های میکروبیولوژیک را تحت تأثیر قرار می‌دهد. ناهنجاری‌های کروموزومی حداکثر در ۵۰ درصد از جنین‌هایی که به طور خود به خودی در طی سه ماهه اول سقط می‌شوند، شناسایی شده‌اند. همه، اختلالات ژنتیکی خود را در شیرخوارگی و کودکی نشان نمی‌دهند و برعکس بسیاری از بیماری‌های کودکان خاستگاه ژنتیکی ندارند. اختلالات ارثی از والدین شخص کسب شده و از نسلی به نسل دیگر در گامت‌ها منتقل می‌شوند و خانوادگی هستند.

اصطلاح مادرزادی صرفاً به معنای موجود در بدو تولد است، پس همه بیماری‌های مادرزادی ژنتیکی نیستند و همه بیماری‌های ژنتیکی مادرزادی نیستند.

جهش: تغییر دائمی در DNA است. اگر جهش گامت‌ها را درگیر کند به فرزندان منتقل می‌شود. جهش‌های ایجاد شده در سلول‌های پیکره‌ای منجر به

- 1 - Missense
- 2 - Nonsense
- 3 - Frameshift mutations
- 4 - Trinucleotide repeat mutations
- 5 - Fragile X syndrome

GBS پاتولوژی

ویژگی‌های بالینی از طریق^۴ و بروز^۵ متغیر تعدیل می‌شود. برخی از افراد ژن جهش یافته را به ارث می‌برند اما از نظر فنوتیپی طبیعی هستند این وضعیت را کاهش نفوذ می‌نامند. مفهوم نفوذ ۵۰٪ به معنای آن است که ۵۰٪ از افراد حامل ژن صفت را بروز می‌دهند. حال اگر صفتی در تمام افراد حامل ژن جهش یافته دیده شود اما به طور مختلفی در میان افراد بروز یابد، این پدیده را **بروز متغیر** می‌نامند. به عنوان مثال، تظاهرات نوروفیبرماتوز نوع ۱ از لکه‌های قهوه‌ای پوست تا تومورهای متعدد پوستی و تغییر شکل‌های استخوانی متغیر است.

غالباً سن ظهور بیماری تأخیر دارد. یک کاهش ۵۰ درصدی در فرآورده طبیعی ژن با بروز علائم مرتبط است. سازوکارهای بیوشیمیایی بیماری‌های اتوزومی غالب بهتر از همه با توجه به طبیعت جهش و نوع پروتئین متأثر شناخته می‌شوند. اکثر جهش‌ها منجر به کاهش تولید یک محصول ژنی می‌شوند یا سبب تولید یک پروتئین غیرفعال می‌شوند. در نهایت سبب نبود عملکرد پروتئین حاصل از آن ژن خواهد شد. اگر جهش، یک پروتئین آنزیمی را تحت تأثیر قرار دهد، افراد هتروزیگوت معمولاً طبیعی هستند. از آنجا که تا ۵۰٪ نقص عملکرد آنزیمی می‌تواند جبران شود، جهش در ژن‌های کد کننده پروتئین‌های آنزیمی، الگوی اتوزومی غالب توارث را نشان نمی‌دهد. در مقابل، دو گروه از پروتئین‌های غیر آنزیمی در اختلالات اتوزومی غالب تحت تأثیر قرار می‌گیرند:

۱- آن دسته از پروتئین‌هایی که در تنظیم مسیرهای متابولیکی پیچیده که تحت تأثیر مهار خود تنظیمی هستند دخالت دارند، مثل گیرنده‌های غشایی LDL که کمبود ۵۰ درصدی آنها منجر به افزایش ثانویه کلسترول می‌شود که به نوبه خود، در هتروزیگوت‌های مبتلا، فرد را مستعد آترواسکلروز می‌کند.

توالی CGG در ژنی به نام FMR-۱ وجود دارد. در حالی که در افراد طبیعی تعداد تکرارها کم و به طور متوسط ۲۹ عدد است. این گونه توسعه توالی‌های سه نوکلئوتیدی از بروز طبیعی ژن FMR-۱ جلوگیری کرده و منجر به عقب ماندگی ذهنی می‌شود. این گونه جهش‌ها پویا هستند و میزان تقویت در طی گامت‌زایی افزایش می‌یابد.

اختلالات مندلی

هر چند بروز ژن معمولاً به صورت غالب یا مغلوب صورت می‌گیرد اما در برخی موارد هر دو آلل از یک جفت ژن ممکن است به طور تمام عیار در هتروزیگوت‌ها بروز کند که به این وضعیت هم غالبی^۱ یا هم توانی می‌گوییم. MHC و گروه خونی مثال‌هایی از این نوع توارث هستند. پلی‌تروپی^۲: یک جهش تک ژنی منجر به اثرات فنوتیپی مختلف می‌شود.

ژنوتیپ یکسان: فنوتیپ‌های متفاوت.

ناهمگنی ژنتیکی^۳: جهش‌های ایجاد شده در چندین جایگاه ژنتیکی صفت واحدی را ایجاد می‌کنند. فنوتیپ‌های متفاوت: دارای ژنوتیپ‌های یکسان.

اختلالات اتوزومی غالب

در حالت هتروزیگوت تظاهر می‌یابند و دست کم یکی از والدین مبتلا هستند و در هر دو جنس دیده می‌شود. در صورتی که یک فرد بیمار با فرد سالم ازدواج کند نیمی از فرزندان آنها احتمالاً مبتلا می‌شوند. در صورتی که هیچ‌یک از والدین بیمار نباشند، بیماری ایجاد شده در فرزند مرهون جهش جدید بوده است.

- 1 - Codominance
- 2 - Pleiotropy
- 3 - Genetic heterogeneity

- 4 - Reduced penetrance
- 5 - Expressivity

فصل ۷

بیماری‌های ژنتیکی و بیماری‌های کودکان

به X به وسیله حاملین هتروزیگوت مؤنث عملاً تنها در مردان انتقال می‌یابد. به علت غیرفعال شدن یکی از کروموزوم‌های X در زنان در صورتی که آلل طبیعی غیرفعال شود این امر بروز تمام عیار بیماری مربوطه را در زنان هتروزیگوت امکان‌پذیر می‌سازد. یک مرد مبتلا هرگز بیماری را به پسرش منتقل نمی‌کند اما تمام دخترهای او حامل خواهند بود.

در بیماری‌های وابسته به X غالب ۵۰ درصد از فرزندان یک زن هتروزیگوت مبتلا می‌شوند، یک مرد مبتلا هرگز بیماری را به پسرانش منتقل نمی‌کند اما همه دخترانش مبتلا خواهند شد مانند: راشیتیزم مقاوم به ویتامین D.

بیماری‌های ایجاد شده به وسیله جهش‌های

پروتئین‌های ساختاری

سندرم مارفان ۲: اختلال اتوزومی غالب بافت همبند است که فیبریلین ۱ را مبتلا می‌کند. فیبریلین ۱ به وسیله ژن FBN۱ که بر روی کروموزوم ۲۱ q ۱۵ قرار دارد، کد می‌شود. بیش از صد جهش مجزا این ژن را درگیر می‌کنند. پروتئین فیبریلین ۱ جهش یافته به دلیل جلوگیری از سرهم بندی میکروفیبریل‌های طبیعی به صورت یک ژن غالب منفی عمل می‌کند. تظاهرات بالینی به سه دستگاه مربوط می‌شوند: استخوان بندی، چشم‌ها و دستگاه قلبی - عروقی.

ناهنجاری‌های اسکلتی آشکارترین ویژگی مارفان هستند و قد و دست و پای بیمار به طور غیرطبیعی دراز و کام، بلند و قوس دار است.

هیپراکستانسیون مفصل، کیفواسکولیوز شدید و پکتوس اکسکاواتوم در سیستم اسکلتی مشاهده می‌شود. دررفتگی، نیمه دررفتگی دو طرفه عدسی به علت ضعف رباط‌های آویزان کننده از ناهنجاری‌های چشمی مارفان به شمار می‌آیند.

۲ - پروتئین‌های ساختمانی کلیدی، مانند کلاژن و اجزای اسکلت سلولی در غشای گویچه قرمز (مانند اسپکتین) که کاهش ۵۰ درصدی آنها سبب یک فنوتیپ غیرطبیعی می‌شود. در برخی موارد، به ویژه وقتی که ژن زیر واحدی از یک پروتئین مولتی مری را کد می‌کند، محصول آلل جهش یافته می‌تواند با مجموعه‌ای از مولتی‌مرهای طبیعی از نظر عملکرد تداخل ایجاد کند. در این حالت، آلل جهش یافته منفی غالب نامیده می‌شود زیرا عملکرد آلل طبیعی را نیز مختل می‌کند.

اختلالات اتوزومی مغلوب

بزرگ‌ترین گروه اختلالات مندلی هستند. برای ابتلا باید هر دو آلل جهش بیابند. صفت مربوطه الزاماً والدین را مبتلا نمی‌سازد احتمال مبتلا بودن خواهر و برادر یک چهارم است و اگر فراوانی ژن جهش یافته در جمعیت کم باشد یک ازدواج هم‌خونی منجر به افزایش احتمال بروز اختلال در فرزندان می‌شود. تظاهرات بیماری معمولاً همگون‌تر از اتوزومی غالب است. نفوذ اغلب کامل است و ظهور بیماری در اوایل عمر است. اغلب جهش پروتئین‌های آنزیمی را درگیر می‌سازد. برحسب محل وقفه واکنش آنزیمی اثبات سوبسترا با تجمع ماده بینابینی همراه است که این مواد می‌توانند مسیر فرعی را تحریک کرده و منجر به تجمع و افزایش فرآورده‌های سمی این مسیرها شوند. از طرفی نقص یک آنزیم موجب کاهش مقدار فرآورده نهایی آن می‌شود. کمبود فرآورده قادر نخواهد بود از طریق فیدبک آنزیم‌های دخیل در واکنش را مهار می‌کند و باز هم موجب تولید بیش از حد مواد بینابینی می‌شود.

اختلالات وابسته به X

تنها خصلتی که ممکن است روی کروموزوم Y واقع باشد، صفت پر مو شدن گوش‌هاست. اختلالات وابسته

GBS پاتولوژی

کبد برداشته می‌شود. گیرنده LDL به آپوپروتئین‌های B-100 و E متصل شده و از این رو هم در حمل LDL و هم در حمل IDL دخالت دارد. وقتی LDL وارد سلول می‌شود، کلسترول آن برای ساختن غشا به کار می‌رود و همچنین از طریق مهار فعالیت آنزیم ۳ هیدروکسی ۳ متیل گلو تاریل^۲ کو آنزیم A ردوکتاز ساخت کلسترول را سرکوب می‌کند و همچنین از طریق فعال کردن آنزیم اسیل-کوآ کلسترول اسیل ترانسفراز^۳ منجر به استری شدن و ذخیره کلسترول مازاد می‌شود.

این بیماری به انباشت کلسترول LDL در پلاسما منجر می‌شود، پس به علت کاهش کاتابولیسم و افزایش بیوسنتز سطوح مازادی از کلسترول سرمی ایجاد می‌شود. کلسترول به وسیله مونوسیت‌ها و جدار عروق برداشته شده و منجر به گزانتوم‌های پوستی و آترواسکلروز زودرس می‌شود. در هتروزیگوت‌ها افراد تا بزرگسالی بی‌نشان باقی می‌مانند اما در هوموزیگوت‌ها افراد در کودکی دچار گزانتوم‌های پوستی شده و پیش از ۱۵ سالگی در اثر انفارکتوس میوکارد فوت می‌کنند.

جهش‌ها را به ۵ رده تقسیم کرده‌اند: در رده I گیرنده ساخته نمی‌شود. در رده II حمل گیرنده از شبکه اندوپلاسمی به گلژی مختل می‌شود. در رده III گیرنده در سطح سلول به طور طبیعی به LDL متصل نمی‌شود. در رده IV گیرنده پس از اتصال به LDL اندوسیتوز نمی‌شود. در رده V گیرنده اندوسیتوز شده در داخل اندوزوم‌ها گیر می‌افتد و گیرنده از LDL متصل شده به آن جدا نمی‌شود.

نکته

- داروی استاتین با مهار HMG-CoA ردوکتاز سطح کلسترول پلاسما را کاهش می‌دهد.

2 -Hydoxy-3-Methylglutaryl(HMG)

3 - Transferase Acyl CoA Cholesterol Acyl(TACA)

قطعه قطعه شدن الاستیک در مدیای آئورت منجر به آنوریسم و شکافته شدن آئورت می‌شود. دریچه‌های قلبی بیش از حد متسع شده و دچار رگورژیتاسیون می‌شوند. مرگ در اثر پارگی آئورت شایع‌ترین علت مرگ بیماران در هر سنی است. در بیماران، نقائص پوستی، عضلات اسکلتی و ریه‌ها وجود دارد.

سندرم اهلرز - دانلوس^۱: مشکل در ساخت کلاژن است، روش توارث این بیماری به هر دو الگوی اتوزوم غالب و مغلوب نیز به ارث می‌رسد. بافت‌های غنی از کلاژن از قبیل پوست و رباط‌ها و مفاصل بسیار درگیر می‌شوند. پوست بیش از حد قابل کش آمدن است و مفاصل دچار افزایش قابلیت حرکت هستند. پوست فوق‌العاده شکننده است و ترمیم یا دشواری بسیار انجام می‌شود. نقص پایه‌ای در بافت همبند منجر به عوارض وخیم داخلی، شامل پارگی کولون و سرخرگ‌های بزرگ، شکنندگی چشم، پارگی قرنیه و کنده شدن شبکیه و فتق‌های دیافراگمی می‌شود. کمبود آنزیم لیزیل هیدروکسیلاز با کاهش هیدروکسیلاسیون لیزیل با اتصالات متقاطع طبیعی تداخل دارد. این نوع بیماری از انواع اتوزومال مغلوب است. ساخت ناقص کلاژن نوع V نوعی بیماری اتوزومی غالب است. همچنین کاهش تولید کلاژن نوع III نیز به صورت اتوزوم غالب منتقل می‌شود.

بیماری‌هایی که به وسیله جهش‌هایی در پروتئین‌های گیرنده ایجاد می‌شوند.

هیپرکلسترولمی خانوادگی: بسیار شایع و اتوزومی غالب است، جهش در ژن گیرنده LDL است. شیلومیکرون‌های جذب شده در روده در مویرگ‌های ماهیچه و چربی به وسیله لیوپروتئین لیپاز اندوتلیال هیدرولیز می‌شوند و بقایای غنی از کلسترول به وسیله

1 - Ehlers-Danlos Syndrome

فصل ۷

بیماری‌های ژنتیکی و بیماری‌های کودکان

بیماری‌های ایجاد شده توسط جهش‌هایی در

پروتئین‌های آنزیمی

فنیل کتونوری: بیماری اتوزومی مغلوب است. در اغلب موارد نقص در آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز است. ظرف چند هفته بعد از تولد با افزایش فنیل آلانین خون تکامل مغز مختل می‌شود. نوزاد ممکن است هرگز قادر به راه رفتن و حرف زدن نباشد. تشنج، کاهش پیگمانتاسیون مو و پوست و آگزاما دیده می‌شود. راه جلوگیری از عوارض، محدود کردن دریافت فنیل آلانین است. روش غربالگری نوزادان روش گوتری^۱ است. درمان با رژیم غذایی پس از رسیدن به بزرگسالی قطع می‌شود و به دنبال آن هیپرفنیل آلانینمی شدید ایجاد می‌شود. فنیل آلانین یا متابولیت‌های آن که از جفت عبور کرده‌اند، اثرات تراژوژنی دارند، از این رو لازم است زنان مبتلا به فنیل کتونوری در دوران بارداری خود، رژیم غذایی بدون فنیل آلانین را رعایت کنند، تا نوزاد آنها دچار عقب‌ماندگی ذهنی و آنومالی نشود (PKU مادرزادی). فرد مبتلا قادر به تولید تیروزین نیست، در نتیجه به جای تیروزین چندین ماده بینابینی تولید می‌شود که از ادرار و عرق دفع می‌شود و یک بوی ماندگی به شیرخوار می‌دهد.

اندازه‌گیری سطوح سرمی فنیل آلانین جهت افتراق هیپرفنیل آلانینمی خوش‌خیم از PKU ضروری است که در نوع خوش‌خیم میزان کاهش فنیل آلانین هیدروکسیلاز خفیف بوده و اثرات سوء عصبی دیده نمی‌شود.

در صورتی که PKU ناشی از کمبود دی هیدروپتریدين ردوکتاز باشد بیمار را نمی‌توان با محدود کردن فنیل آلانین در غذا درمان کرد.

گالاکتوزمی: اختلال اتوزومی مغلوب است و علت آن فقدان آنزیم گالاکتوز ۱-فسفات یوریدیل ترانسفراز است.

در نتیجه گالاکتوز ۱-فسفات و گالاکتیتول در کبد و طحال و عدسی و کلیه و مغز انباشته می‌شود.

هیپاتومگالی به علت تغییر چرب کبد است. کاتاراکت از دیگر عوارض گالاکتوزمی است. گلیوز و خیز در CNS پدیدار می‌شود، نوزاد مبتلا از همان بدو تولد رشد نمی‌کند. استفراغ و اسهال، زردی و هیپاتومگالی در همان روزهای اول زندگی مشخص می‌شوند. ظرف چند هفته کاتاراکت و حداکثر ظرف یک سال عقب‌ماندگی ذهنی پدیدار می‌شود. به علت تجمع گالاکتوز در کلیه نقل و انتقال اسید آمینه مختل شده و به آمینواسیدوری منجر می‌شود. سیتی سمی برق‌آسای ناشی از اشریشیاکولی وجود دارد.

درمان آن حذف گالاکتوز از رژیم غذایی است. اندازه‌گیری قند احیا کننده غیراز گلوکز در ادرار، اندازه‌گیری ترانسفراز در سلول‌های خونی و آزمون مبتنی بر DNA در آمینوسیت‌های کشت داده شده یا پرزهای کوریونی پیش از تولد از راه‌های تشخیصی گالاکتوزمی است.

بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزومی

در فقدان ارثی یک آنزیم لیزوزومی کاتابولیسیم سوسترای آن ناقص باقی می‌ماند. این بیماری‌ها اتوزومال مغلوب هستند و انباشت مواد غیرمحللول حدواسط عمدتاً در یاخته‌های دستگاه تک هسته‌ای - بیگانه خوار رخ می‌دهد.

بیماری تی-ساکس: مشخصه آن انباشت گانگلیوزیدها در مغز در نتیجه کمبود آنزیم هگزوز آمینیداز است. در بیماری تی - ساکس زیر واحد α آنزیم هگزوز آمینیداز A که برای تجزیه GM2 ضروری است، جهش می‌یابد. نورون‌ها و سلول‌های گلیال متورم و کف‌آلود می‌شوند. یک آرایش فضایی پیچ خورده در لیزوزوم‌ها به وجود می‌آید. تغییرات در سراسر CNS و PNS و اعصاب اتونوم و شبکه دیده

1 - Guthrie test

2 - Galactosemia

3 - Tay-sachs Disease

GBS پاتولوژی

کراتان سولفات و کوندروایتین سولفات هستند. کبد، طحال، قلب و عروق درگیر می‌شوند. زمختی اجزای چهره، تیرگی قرنیه، خشکی مفاصل و عقب‌ماندگی ذهنی از نشانه‌های این بیماری است. تمام این بیماری‌ها به جز بیماری هانتز^۴ - که وابسته به X مغلوب است - اتوزومی مغلوب هستند. سندرم هورلر^۵ از کمبود L-ایدورونیداز ناشی می‌شود. بیمار ظاهری موسوم به گارگوئیلیسم^۶ پیدا می‌کند. علت اکثر مرگ‌ها عوارض قلبی است. درماتان سولفات و هپاران سولفات در فاگوسیت‌ها، فیبروبلاست‌ها و اندوتلیوم و عضله صاف تجمع می‌یابند. در سندرم هانتز تیرگی قرنیه مشاهده نمی‌شود این بیماری ناشی از کمبود L-ایدورونات سولفاتاز است. از هفت رده موکوپلی ساکاریدها ۲ رده به اختصار در اینجا آورده شده است که عبارتند از: موکوپلی ساکارید نوع I (سندرم هورلر) و موکوپلی ساکارید نوع II (سندرم هانتز).

سندرم هورلر: نقص در کمبود "L-iduronidase - L-iduronatsulfut" نقص در کمبود L-iduronatsulfut در نهایت هر دو سندرم منجر به تجمع درماتان سولفات و هپاران سولفات می‌شود.

نکته

- هرچند در دو سندرم فوق، دو نوع آنزیم متفاوت درگیرند ولی یک نوع محصول تجمع می‌یابد. این بدان دلیل است که تجزیه هر دوی این پروداکت‌ها نیازمند حضور هر دوی این آنزیم‌ها هستند.

می‌شود. این بیماری در میان یهودیان اشکنازی شایع است. ردیابی این بیماری در جنین یکی از موارد لزوم احتمالی برای سقط درمانی است. نوزاد مبتلا، عقب‌ماندگی ذهنی، کوری و اختلال نورولوژیک دارد و در اوایل کودکی اغلب می‌میرد.

بیماری نیمان - پیک^۱: نوع B,A با کمبود اولیه اسفنگومیلیناز و انباشت اسفنگومیلین معلوم می‌شود که در نوع A کمبود اسفنگومیلیناز بسیار شدید بوده و مازاد اسفنگومیلین در نورون‌ها و ماکروفاژها تجمع پیدا می‌کند که داخل واکوئل ماکروفاژها انباشته شده و نوعی حالت خاصی را ایجاد می‌کند که به اجسام راه راه یا گورخری موسوم هستند. همچنین در نوع B اختلالات عصبی وجود ندارد و در حالی که بزرگی طحال به چشم می‌خورد و مرگ ظرف ۳ سال اول زندگی رخ می‌دهد. نوع C به علت جهش در پروتئین NPC۱ که در انتقال داخل سلولی کلسترول LDL نقش دارد، به وجود می‌آید.

بیماری گوشه^۲: توارث اتوزوم مغلوب داشته و به علت نقص گلوکوسربروزیداز ایجاد می‌شود. گلوکوسربروزیدها به وسیله سلول‌های بیگانه‌خوار کبد و طحال و مغز استخوان بلعیده می‌شوند. این سلول‌های بیگانه‌خوار به صورت دستمال کاغذی چروک شده هستند. در شکل مزمن (نوع I) غیرنورونوپاتی، درگیری طحال بدون درگیری CNS دیده می‌شود. هیپراسپلینسم در کم‌خونی و لوکوپنی سهم دارد. این نوع با عمر طولانی سازگار است، اما نوع دوم که CNS را درگیر می‌کند شدیداً کشنده است. نوع سوم مغز و احشا را درگیر می‌کند و سیر آن حداقل دو نوع اول است.

موکوپلی ساکاریدوزها^۳: این بیماری به هفت رده تقسیم می‌شود. موکوپلی ساکاریدهایی که در بافت‌ها انباشته می‌شوند شامل درماتان سولفات، هپاران سولفات،

4 - Hunter Syndrome
5 - Hurler Syndrome
6 - Gargoylism

1 - Niemann-Pick Disease
2 - Gaucher Disease
3 - Mucopolysaccharidoses

فصل ۷

بیماری‌های ژنتیکی و بیماری‌های کودکان

نقایص انباشت گلیکوژن

گلیکوژنوزها: نوع گلیکوژن ذخیره شده، محل درون سلولی آن و توزیع بافتی سلول‌های مبتلا بر حسب کمبود آنزیمی خاص متغیر هستند. اکثر گلیکوژنوزها به صورت اتوزومی مغلوب هستند. گلیکوژنوزها به ۳ دسته تقسیم می‌شوند:

• اشکال کبدی

• اشکال میوپاتیک

• بیماری پومپ (گلیکوژنوز نوع II)

اشکال کبدی: کمبود آنزیم‌های کبدی دخیل در متابولیسم گلیکوژن با دو اثر بالینی عمده مرتبط است: بزرگی کبد به علت ذخیره گلیکوژن و هیپوگلیسمی به علت نارسایی تولید گلوکز. کمبود گلوکز - ۶ فسفاتاز علت گلیکوژنوز نوع I (فون ژیرکه) است.

اشکال میوپاتیک: به علت تجمع و عدم مصرف گلیکوژن در عضله، انرژی تولید نمی‌شود و ماهیچه‌ها ضعیف خواهند شد و سطح لاکتات خون پس از ورزش افزایش نمی‌یابد کمبود فسفریلاز ماهیچه‌ای موجب گلیکوژنوز نوع V (مک آردل) می‌شود.

علت بیماری پومپ (گلیکوژنوز نوع II) کمبود اسید مالتاز لیروزومی است که با کاردیومگالی همراه است.

بیماری‌های ایجاد شده به وسیله جهش‌هایی در

پروتئین‌های تنظیم‌کننده رشد سلولی

در حدود ۵ درصد سرطان‌ها جهش‌های مبتلاکننده برخی ژن‌های سرکوبگر تومور در همه سلول‌های بدن، حتی سلول‌های زایا، وجود دارد و به فرزندان منتقل می‌شوند.

نوروفیبروماتوز ۱ و ۲: اتوزومی غالب است.

نوروفیبروماتوز نوع I سه ویژگی عمده دارد:

۱- نوروفیبروم‌های پوستی متعدد پدیدار می‌شوند که بیشتر بدون کپسول و نرمند. گاهی حاوی اعصاب پریپچ

و خم و ضخیم هستند. پوست آن ناحیه هیپرپیگمانته است. در نوروفیبروم‌ها تکثیر تمام اجزای عصب محیطی مشاهده می‌شود. تومورهای مشابه در امتداد تنه عصبی، دم اسبی، خلف صفاق، اوربیت و... دیده می‌شود.

۲- لکه‌های شیرقهوه (روی نوروفیبروم قرار دارند که نمونه‌ای از بروز متغیر یک نقص ژنتیکی است).

۳- هامار توم‌های پیگمانته عنبیه موسوم به گرگ‌های لیش^۲ که مشکلی ایجاد نمی‌کند و در اثبات تشخیص سودمند هستند. نوروفیبروماتوز می‌تواند بسیار وخیم باشد. این بیماران در معرض خطر بیشتری از نظر ابتلا به سایر تومورها به ویژه گلیوم‌های اپتیک، مننژیوم و فتوکروموسیتوم‌ها قرار دارند. اغلب بیماران از اسکولیوز، نقائص خورنده استخوان و کیست‌های استخوانی رنج می‌برند. ژن NF-۱ که روی کروموزوم ۱۷ قرار دارد به عنوان یک تنظیم‌کننده منفی انکوپروتئین RAS عمل می‌کند. در نوروفیبروماتوز نوع ۲ گرچه بیماران لکه‌های شیرقهوه دارند ولی ویژگی مشخص‌کننده این نوع، وجود مننژیوم‌های متعدد و شوانوم‌های دوطرفه آکوستیک است. گرگ‌های لیش وجود ندارند. ژن درگیر در نوروفیبروماتوز نوع ۲ روی کروموزوم ۲۲ است و حاوی ژن پروتئین مرلین که یک سرکوبگر تومور است، می‌باشد.

اختلالاتی که توارث چند عاملی دارند

در این گونه صفات اثر افزایشی دو یا چند ژن با اثر اندک بر آن حاکم بوده اما به وسیله عوامل مؤثر محیطی غیرژنتیکی تعدیل می‌شود.

یک اختلال تنها هنگامی آشکار می‌شود که شمار معینی از ژن‌های مجری و نیز تأثیرات محیطی تعدیل‌کننده درگیر شده باشند.

1 -Cafe -au-Lait Spots

2 -Lische Nodules

GBS پاتولوژی

گاهی ساختار کروموزوم دچار اشکال می شود مثلاً، جابه جایی^۴ به معنی انتقال قسمتی از يك کروموزوم به يك کروموزوم دیگر است.

مثلاً (۳۱q، ۱۴p) (۵ و ۲) t، XX، ۴۶ یعنی يك جابه جایی متقابل در برگیرنده بازوی بلند کروموزوم ۲ در ناحیه ۳، نواری ۱ و بازوی کوتاه کروموزوم ۵، ناحیه ۱ و نواری ۴ رخ داده است. در صورتی که فرد دارای تعداد طبیعی کروموزوم و ماده ژنتیکی کامل باشد خودش مشکلی نخواهد داشت اما گامت های او ناهنجار خواهند بود. در جابه جایی رابرتسونی شکستگی نزدیک به سانترومر رخ می دهد. جابه جایی قطعات منجر به ایجاد يك کروموزوم بسیار بزرگ و يك کروموزوم بسیار کوچک می شود. معمولاً محصول کوچک از بین می رود و فرد ۴۵ کروموزومی می شود.

ایزو کروموزوم ها

سانترومر به جای آن که به طور قائم تقسیم شود به طور افقی تقسیم می شود. شایع ترین ایزو کروموزوم، شامل بازوی بلند کروموزوم X است (Xq). حذف^۵: در حذف معمولاً قطعه جدا شده که فاقد سانترومر است هرگز بقا نمی یابد.

وارونگی^۶: دو شکستگی درونی در يك کروموزوم وجود دارد و قطعه پس از تغییر جهت در جای خود قرار می گیرد. کروموزوم حلقوی، شکلی از حذف است. زیرا قطعاتی از هر دو انتهای کروموزوم حذف می شوند.

در اکثر موارد اختلالات کروموزومی از تغییرات جدید ناشی می شوند و خطر عود در خواهران و برادران پایین است (استثنای این مورد سندرم داون است).

خطر بروز يك اختلال چند عاملی به وسیله تعداد ژن های جهش یافته به ارث رسیده تعیین می شود. میزان عدد اختلال مربوطه برای همه خویشاوندان درجه يك فرد مبتلا یکسان است. خطر عود ناهنجاری فنوتیپی مربوطه در حاملگی های بعدی به پیامد حاملگی های قبلی بستگی دارد. دیابت، افزایش فشارخون، نقرس، شیزوفرنی و... از جمله این گونه بیماری ها هستند.

اختلالات سیتوژنتیک

کاریوتیپ، بازنمایی عکس برداری شده يك گسترش رنگ آمیزی شده، از مرحله متافاز است. در ۵۰ درصد از سقط های سه ماهه نخست جنین يك ناهنجاری کروموزومی دارد. در انسان شمار کروموزومی طبیعی ۴۶ است. هر ضرب صحیحی از عدد ۲۳ هاپلوئید، «اوپلوئید» نام دارد. هر عددی که ضرب صحیح عدد ۲۳ نباشد «آنپلوئید» نام دارد و علت آن عدم تفکیک يك جفت کروموزوم هومولوگ در میوز اول و یا عدم تفکیک کروماتید های خواهری در میوز دوم است. اگر این اتفاق در گامت ها رخ دهد، تخم حاصل از این گامت ها یاتری زومیک است یا مونوزومیک. مونوزومی با حیات مغایر است. اما برخی تریزومی ها و مونوزومی کروموزوم های جنسی با حیات سازگاری ندارند.

در موزائیسیم^۳ دو یا چند جمعیت از سلول ها در يك فرد وجود خواهد داشت. موزائیسیم در کروموزوم های جنسی شایع است.

- 4 - Translocation
- 5 - Deletion
- 6 - Inversion

- 1 - Euploid
- 2 - Aneuploid
- 3 - Mosaicism

فصل ۷

بیماری‌های ژنتیکی و بیماری‌های کودکان

اختلالات سیتوژنتیک درگیر کننده اتوزوم‌ها

تأخیر تکاملی، هیپوپلازی تیموس و ضعف ایمنی، هایپوپلازی پاراتیروئید و هیپرکلسمی، هستند. این تظاهرات بیان‌گر دو اختلال متفاوت یعنی سندرم دی ژرژ و سندرم کامی-قلبی-صورتی هستند. تشخیص این بیماری به کمک روش FISH صورت می‌پذیرد.

اختلالات سیتوژنتیکی درگیر کننده کروموزوم جنسی

عدم منافات کاریوتیپ غیرطبیعی درگیر کننده کروموزوم جنسی با حیات به دو عامل مربوط می‌شود:

۱- لیونیزه شدن^۳ کروموزوم‌های X (نظریه لیون)^۲؛ مقدار ناچیز اطلاعات ژنتیکی حمل شده به وسیله کروموزوم Y، باربادی^۴ توده برجسته‌ای از کروماتین است که در هسته‌های اینترفازی سلول‌های زنان به غشای هسته متصل است. این غیرفعال شدن X در اوایل جنینی و به طور تصادفی رخ می‌دهد. تمام کروموزوم‌های X غیر از یکی در همه سلول‌ها غیرفعال می‌شوند. تنها اطلاعات موجود بر روی کروموزوم Y مربوط به تمایز مذکر است. وجود یک Y بدون استثنا حکم به فنوتیپ مذکر می‌دهد. **سندرم کلاین فلتز**^۵: دست کم دو کروموزوم X به همراه یک یا چند Y وجود دارد (اغلب ۴۷XXY). مهم‌ترین علامت آن هایپوگنادیسم در افراد مذکر است. کروموزوم X اضافی ممکن است خاستگاه پدری یا مادری داشته باشد. بالا بودن سن مادر و سابقه پرتوتابی می‌تواند با این بیماری مرتبط است، وجود یک تبار ۴۶XY در موزائیک‌ها معمولاً با بروز یک وضعیت بالینی خفیف‌تر مرتبط می‌باشد. در این بیماران اغلب طول کف پا تا استخوان عانه زیاد است. موهای صورت و عانه و بدن کم است و ژینکوماستی به فراوانی دیده می‌شود.

تریزومی ۲۱ (سندرم داون)^۱: کاریوتیپ والدین کاملاً طبیعی است. سن مادر تأثیری قوی بر میزان بروز سندرم داون دارد. گاهی ماده کروموزومی اضافی نه به صورت یک کروموزوم اضافی بلکه به صورت یک جابه جایی بازوی بلند کروموزوم ۲۱ به کروموزوم ۲۲ یا ۱۴ است. حدود یک درصد از مبتلایان به تریزومی ۲۱ موزائیک بوده و مخلوطی از سلول‌های ۴۶ و ۴۷ کروموزومی دارند.

چین‌های اپی کانتیک^۲ و چهره مسطح کاملاً مشخص کننده است. IQ از ۲۵ تا ۵۰ متغیر است، بسیاری از مبتلایان مالفورماسیون‌های قلبی دارند که مسئول اکثر مرگ در اوایل کودکی است. خطر پیدایش لوکمی‌های حاد افزایش می‌یابد. در صورتی که فرد بیماری قلبی نداشته باشد می‌تواند امیدوار باشد که ۳۰ سال عمر کند. در سن بالا اغلب این افراد دچار آلزایمر می‌شوند. سایر علائم مبتلایان به سندرم داون عبارتند از: طرح ویژه خطوط در کف دست‌ها، تنگی روده‌ها، فتق نافی، هایپوتونی، افزایش فاصله انگشت اول و دوم پا.

تریزومی ۱۸ (سندرم ادوارد): علائم این تریزومی عبارتند از: پس سربرآمده، عقب ماندگی ذهنی، کوچکی فک، پایین قرار گرفتن گوش، گردن کوتاه، روی هم افتادن انگشتان، نقص قلبی، مالفورماسیون کلیوی، محدودیت در ابداکشن مفصل هیپ.

تریزومی ۱۳ (سندرم پاتو): با عقب ماندگی ذهنی، کوچکی مغز، میکروفتالمی، پلی‌داکتیلی و شکاف کام و لب، نقایص قلبی، فتق نافی و نقص کلیوی مشخص می‌شود.

سندرم کروموزوم ۱۱ q ۲۲: تظاهرات بالینی آن بیماری مادرزادی قلب، ناهنجاری کام، بدشکلی صورت،

3 - Lyonization
4 - Barr body
5 - Kline Felter

1 - Down Syndrome
2 - Epicanthic folds

اختلالات تک ژنی با طرح‌های آتیپیک توارث

(۱) جهش‌های تکرار سه تایی

سندرم X شکننده، هانتینگتون و دیستروفی میوتونیک مثال‌های این نوع جهش هستند. در هر یک از این بیماری‌ها تقویت مجموعه‌هایی اختصاصی از سه نوکلئوتید در درون ژن مربوطه کارکرد آن را مختل می‌سازد.

مشخصه سندرم X شکننده عقب‌ماندگی ذهنی و ناهنجاری کروموزوم X است. صورت این افراد دراز فک پایین و گوش‌ها بزرگ و بیضه‌ها بزرگ است. با وجود اینکه این اختلال نوعی بیماری وابسته به X مغلوب است اما مردان حامل هم وجود دارند که بیماری را از طریق دخترانشان به نوه‌های مذکر خود منتقل می‌کنند. نکته جالب توجه این است که در ۵۰ درصد زنان حامل، عقب‌ماندگی ذهنی وجود دارد. اساس مولکولی این بیماری تکرارهای CGG در ناحیه ترجمه نشده ۵ ژن FMR۱ است. این تکرارها دچار هیپرمتیلایسیون می‌شوند، در نتیجه نسخه‌برداری از FMR۱ مختل می‌شود. در حالت طبیعی از این ژن در مغز و بیضه بسیار نسخه برداری می‌شود.

گسترش تکرارها در سندرم X شکننده در حین تخمک‌زایی رخ می‌دهد، اما در سایر اختلالات در طی روند اسپرم‌زایی رخ می‌دهد. این گسترش ممکن است نواحی ترجمه نشده، اگزونها، اینترون‌ها و... را درگیر کند و گاهی سنتز پروتئین را سرکوب کند یا منجر به تولید محصولات غیرطبیعی شود.

بیضه آتروفی می‌یابد و سطح تستوسترون سرم پایین‌تر از حد طبیعی است. این افراد عقیم هستند. علت عقیمی اختلال در اسپرماتوژنز و گاهی آروسپرمی و هیالینیزه شدن لوله‌هاست. در مقطع بافت‌شناسی سلول‌های لیدیگ بارز هستند. کاهش هوش با شمار کروموزوم‌های X اضافی همبستگی دارد.

سندرم ترنر^۱: به علت مونوزومی کامل یا نسبی کروموزوم X است (X۴۵). مشخصه آن هایپوگنادیسم اولیه در فرد مؤنث است رشد این افراد کند است، در دوران شیرخوارگی تورم پشت گردن به علت اتساع مجاری لنفاوی وجود دارد که منجر به پرده‌دار شدن گردن می‌شود. کویتوس‌والگوس، پایین بودن خط خلفی رویش موی سر، قفسه سینه سپر مانند و زیادی فاصله نوک پستان‌ها، کام بلند، کلیه نعلی شکل، دریچه آئورت دولتی و کوآرکتاسیون^۲ آئورت از سایر علایم مبتلایان است. افراد دچار آمنوره اولیه هستند و تخمدان آنها فیبری و فاقد هرگونه فولیکول است. نقایص جزئی در پردازش اطلاعات وجود دارد.

بر طبق نظریه لیون، اگر تنها یک کروموزوم X فعال برای پیدایش زنان طبیعی لازم است، نباید انتظار داشته باشیم که افرادی که فقط یک X دارند علایم خاصی از خود بروز دهند. امروزه معلوم گشته است که کروموزوم X غیرفعال پیش از نخستین تقسیم میوزی به طور انتخابی در سلول‌های زایا مجدداً فعال می‌شود. همچنین در بسیاری از سلول‌های زنان طبیعی برخی ژن‌ها روی هر دو کروموزوم X فعال هستند.

1 - Turner Syndrome

2 - Coarctation

فصل ۷

بیماری‌های ژنتیکی و بیماری‌های کودکان

در واقع نوعی نقش‌پذیری مادری رخ داده و ژن حاصله از مادر خاموش شده است و بالعکس (دیزومی تک والدی).

نکته

- به ارث رسیدن هر دو کروموزوم از يك والد به «دیزومی تک والدی» موسوم است.

بیماری‌های کودکان

بیماری‌های شیرخوارگی (یعنی سال اول عمر) بالاترین خطر مرگ و میر را ایجاد می‌کنند. طی این مرحله دوره نوزادی (۴ هفته اول عمر) قطعاً پرخطرترین زمان است. بین سنین ۱ سالگی و ۱۵ سالگی آسیب‌های ناشی از تصادفات علت اصلی مرگ هستند.

ناهنجاری‌های مادرزادی

ناهنجاری‌های مادرزادی را می‌توان به صورت نقص‌های ساختاری که در بدو تولد وجود دارند، تعریف کرد. اما برخی از آنها تا سنین بالاتر آشکار نمی‌شوند. این قبیل ناهنجاری‌ها از علل عمده مرگ و میر شیرخواران هستند.

مالفرماسیون‌ها^۵ خطاهایی اولیه در ریخت‌زایی هستند و به علت فرآیند ذاتی غیرطبیعی مربوط به تکامل به وجود می‌آید. اغلب چندعاملی هستند.

از هم‌گسیختگی‌ها^۶ از تخریب ثانویه يك اندام یا ناحیه‌ای از بدن که قبلاً از نظر تکامل طبیعی بوده است ناشی می‌شوند و در نتیجه يك آشفتگی خارجی در روند ریخت‌زایی رخ می‌دهند مانند قطع شدن اندام‌ها به وسیله نوارهای آمیوتیک. از هم‌گسیختگی‌ها توارث‌پذیر نبوده و از این رو با خطر عود در حاملگی‌های بعدی مرتبط نیست.

5 – Malformation

6 – Disruption

۲) بیماری‌های ایجاد شده به وسیله جهش ژن‌های میتوکندریایی

میتوکندری از مادر به ارث می‌رسد و فقط از طریق جنس مؤنث به نسل بعد منتقل می‌شود. بیماری نوروپاتی بینایی ارثی لبر^۱ خود را به صورت از دست رفتن پیشرونده و دو طرفه دید مرکزی و در نهایت کوری نشان می‌دهد.

۳) نقش‌پذیری ژنومی^۲

امروزه معلوم شده است که در برخی ژن‌ها، تفاوت‌های کارکردی میان ژن‌های مادری و پدری وجود دارند. این تفاوت‌ها برخاسته از نقش‌پذیری ژنومی مادری و پدری است که نقش‌پذیری مادری یعنی خاموش شدن ژن حاصله از مادر و نقش‌پذیری پدری یعنی خاموش شدن ژن حاصله از پدر. نقش‌پذیری در تخمک و اسپرم رخ می‌دهد و به گونه ثابتی به تمام سلول‌های پیکرمای حاصل از سلول تخم انتقال می‌یابد.

در سندرم پرادر - ویلی^۳ که مشخصه آن، عقب‌ماندگی ذهنی، کوتاهی قد، هیپوتونی، چاقی، کوچکی دست و پا و هیپوگنادیسم است می‌توان حذف در نوار ۱۲q کروموزوم ۱۵ را ردیابی کرد و همواره این کروموزوم ناقص از پدر به ارث رسیده است.

در سندرم انگلمن^۴ حذف در همین قسمت صورت می‌گیرد. با این تفاوت که کروموزوم ناقص از مادر به ارث می‌رسد. مبتلایان به این سندرم از نظر ذهنی عقب مانده‌اند و دچار تشنج و خنده بی‌موقع می‌شوند. به همین دلیل به این بیماری happy puppet syndrome هم می‌گویند.

در صورتی که هر دو کروموزوم ۱۵ سالم از مادر به ارث برسد، باز هم فرد دچار بیماری پرادر ویلی می‌شود چون

1 – Lebers Hereditary Optic Neuropathy

2 – Genomic imprinting

3 – Prader-willi Syndrome

4 – Angelman Syndrome

چند عاملی شایع‌ترین علت ژنتیکی مالفورماسیون‌های مادرزادی است.

تأثیرات محیطی از قبیل عفونت‌های ویروسی، داروها و پرتوتابی‌هایی که مادر طی آبستنی در معرض آنها قرار گرفته است باعث بروز مالفورماسیون‌ها می‌شوند.

سنی از حاملگی که در آن قرارگیری جنین در معرض سرخجه رخ می‌دهد، خیلی مهم است. مالفورماسیون‌های قابل انتساب به سرخجه قبل از هفته ۱۶ تکامل رخ می‌دهند. جنینی که مادر او الکل مصرف می‌کند مبتلا به کندی رشد قبل و بعد از تولد، ناهنجاری‌های صورت و اختلالات روانی - حرکتی می‌شود. استعمال سیگار بوسیله زنان باردار منجر به سقط‌های خودبه خودی، زایمان زودرس و ناهنجاری‌های جفت می‌شود. هیپرانسولینمی جنین ناشی از هیپرگلاسمی مادر دیابتی سبب ماکروزومی جنین، ناهنجاری قلبی، نقایص لوله عصبی می‌شود. زمان‌بندی آسیب پیش از تولد اثر مهمی هم بر وقوع و هم بر نوع مالفورماسیون ایجاد شده دارد. در اوایل دوره رویانی یک عامل آزارسان یا به آن تعداد از یاخته‌ها که برای ایجاد مرگ و سقط کافی است، آسیب می‌رساند یا تنها به تعداد کمی سلول آسیب می‌زند که منجر به عارضه خاصی نمی‌شود. جنین بین هفته ۳ تا ۹ رویانی در برابر تراتوژن‌ها بسیار آسیب‌پذیر است که ماکزیمم این حساسیت در هفته ۴ و ۵ است.

این امکان برای یک عامل تراتوژن مفروض وجود دارد که اگر قرارگیری در معرض آن در زمان‌های مختلفی از حاملگی رخ دهد، مالفورماسیون‌های متفاوتی را ایجاد کند.

ژن‌هایی که ریخت‌زایی را تنظیم می‌کنند ممکن است هدف تراتوژن‌ها باشند.

از شکل افتادگی‌ها^۱ نیز نمایان‌گر يك اختلال خارجی در تکامل هستند و نه يك خطای ذاتی. علت آن تحت فشار قرارگیری متمرکز یا فراگیر جنین به وسیله نیروهای بیومکانیکی غیرطبیعی است. در هفته‌های آخر بارداری، رحم برای جنین تنگ می‌شود با این حال وضعیت‌های مادر از قبیل آبستنی اول و رحم کوچک، رحم دو شاخ و لیومیوما، جنین‌های چندگانه و الیگوهیدرآمنیوس این کمی جا را تشدید می‌کند.

توالی^۲ آنومالی‌های مادرزادی چندگانه هستند که از اثرات ثانویه يك ناهنجاری متمرکز واحد در اندام‌زایی ناشی می‌شوند. برای مثال، نشست مایع آمیوتیک به علت پارگی آمیون، نارسایی رحمی - جفتی و آژنزی کلیوی در جنین همگی منجر به الیگوهیدرآمنیوس می‌شود. الیگوهیدرآمنیوس جنین را تحت فشار قرار می‌دهد که ممکن است به سندرم پوتر^۳ منتهی شود.

سندرم مالفورماسیون، به وجود چندین نقص که نمی‌توان آنها را بر اساس يك خطای آغاز کننده متمرکز واحد در ریخت‌زایی توجیه کرد، گفته می‌شود.

آژنزی^۴ به فقدان کامل يك اندام یا شکل ابتدایی آن گفته می‌شود. آترزی^۵ فقدان يك منفذ مربوط به احشای توخالی است. آپلازی^۶ و هیپوپلازی^۷ برای بیان تکامل ناکامل یا کمتر از حد طبیعی يك اندام به کار می‌روند.

علل ژنتیکی مالفورماسیون‌ها همان مکانیسم‌های بیماری ژنتیک هستند. اکثر اختلالات کروموزومی در خلال گامت‌زایی رخ می‌دهند و خانوادگی نیستند. توارث

- 1 - Deformation
- 2 - Sequence
- 3 - Potter
- 4 - Agenesis
- 5 - Atresia
- 6 - Aplasia
- 7 - Hypoplasia

فصل ۷

بیماری‌های ژنتیکی و بیماری‌های کودکان

می‌شوند. اگر علت IUGR جفتی باشد کندی رشد متقارن نخواهد بود. علل جفتی شامل جفت سرراهی، کنده شدن جفت یا انفارکتوس آن هستند. عوامل مادری شایع‌ترین علت نقص رشد هستند و شامل پره‌اکلامپسی و افزایش مزمن فشارخون، اعتیاد، الکلیسم و کشیدن سیگار هستند.

سندرم زجر تنفسی نوزادان

آرام‌بخشی بیش از حد مادر، آسیب به سر جنین در طی زایمان، آسپیراسیون خون یا مایع آمنیوتیک و هایپوکسی درون رحمی از علل ابتلا به سندرم زجر تنفسی^۳ (RDS) است. نام دیگر این بیماری، غشای هیالین است. سایر عوامل تسهیل کننده عبارتند از: فرزند پسر، دیابت مادر، سزارین پیش از شروع وضع حمل و حاملگی دوقلو. علت وقوع RDS ناتوانی ریه نارس در ساختن سورفاکتانت کافی است. سورفاکتانت به وسیله پنوموسیت‌های نوع II ساخته می‌شود و با نخستین تنفس نوزاد سالم به سرعت سطح آئول‌ها را می‌پوشاند و کشش سطحی را کاهش می‌دهد.

اگر در اثر کمبود سورفاکتانت حباب‌چه‌ها روی هم بیفتند شیرخوار برای هر تنفس زحمت زیادی می‌کشد و خسته می‌شود و هایپوکسی به ایپی‌لیوم و اندوتلیوم آسیب می‌زند. کورتیکواستروئیدها تشکیل این ماده را تحریک می‌کنند و شرایط استرس‌آور ترشح کورتیکواستروئیدها را افزایش می‌دهند. تیروکسین به طور سینرژستی با کورتیکواستروئیدها عمل می‌کند، اما انسولین با این اثر مخالفت می‌کند.

در این نوزادان ریه‌ها در اندازه طبیعی، سنگین و خالی از هوا هستند. زیر میکروسکوپ بافت توپر با حبابچه‌هایی

عفونت‌های حول و حوش تولد

عفونت‌های جنین و نوزاد از طریق گردن رحم یا جفت کسب می‌شود. اغلب عفونت‌های باکتریال و برخی ویروس‌ها از طریق ترانس سرویکال جنین را مبتلا می‌سازند. عفونت جنینی با التهاب کوریوآمניون و التهاب بندناف مرتبط است. روش ترانس سرویکال منجر به پنومونی، سپسیس و مننژیت می‌شود. عفونت‌های خلال جفتی به وسیله ویروس‌ها، انگل‌ها و برخی باکتری‌ها ایجاد می‌شوند. مهم‌ترین این عفونت‌ها TORCH نام دارد. T به معنای توکسوپلاسما، R به معنی سرخچه، C به معنی سیتومگالوویروس H به معنی هرپس و O مربوط به سایر میکروب‌ها از قبیل تریپونما پالیدوم است. تظاهرات بالینی در این عفونت‌ها مشابهند و شامل تب، انسفالیت، هپاتواسپلنومگالی، پنومونی و ... هستند.

پیش‌رسی^۱ و کندی رشد درون رحم^۲

شایع‌ترین علت مرگ و میر نوزادان است و به معنی سن حاملگی کمتر از ۳۷ هفته است. نوزادان پیش‌رس در برابر بیماری غشای هیالین، انتروکولیت نکرز دهنده و خونریزی بسترزایا و خونریزی داخل بطنی بسیار آسیب پذیرند.

شیرخوارانی که نسبت به سن حاملگی کوچک هستند، دچار کندی رشد درون رحمی می‌باشند. IUGR ممکن است از ناهنجاری‌های جنینی، مادری و جفتی ناشی شود.

اگر علت IUGR علل جنینی باشد، کندی رشد متقارن است. این علل شامل اختلالات کروموزومی مالفرماسیون‌های مادرزادی و عفونت‌های مادرزادی

1 - Prematurity

2 - Intrauterine growth retardation)IUGR(

3 - Respiratory Distress Syndrome

GBS پاتولوژی

سندرم مرگ ناگهانی شیرخوار^۱

عبارت است از مرگ ناگهانی و غیرمترقبه يك شیرخوار زیر يك سال که مرگ او پس از انجام کالبدشکافی کامل، بررسی صحنه مرگ و مرور شرح حال بیمار، باز هم توجیه نشده باقی بماند. اکثر این مرگ‌ها بین ۴-۲ ماهگی اتفاق می‌افتند.

معمولاً مرگ در خواب و بدون هیچ‌گونه تقلای آشکاری رخ می‌دهد به همین دلیل به این سندرم، مرگ درگهواره گفته می‌شود. توصیه می‌شود که در هنگام خواب شیرخواران را به صورت طاقباز قرار دهند. بررسی‌های بافت شناختی قربانیان وجود پتشی‌های تیموس و احتقان عروق ریوی را تأیید می‌کند. میوکاردیت کشف نشده، بیماری مادرزادی قلب و یا برونکوپنومونی و کودک آزاری همگی SIDS را رد می‌کند. مهم‌ترین تغییرات میکروسکوپی در ساقه مغز (هسته قوسی) مشاهده می‌شود که این تغییرات عامل بروز هایپوکسی مزمن بوده و یا خود معلول آن هستند. چیزی که معلوم است این است که هنوز علت خاصی برای این سندرم کشف نشده است.

هیدروپس جنینی

این عبارت يك ادم فراگیر جنین است و يك تظاهر شدید از انباشت پیشرونده مایع در طول رشد داخل رحمی است. آنمی همولیتیک ناشی از سازگاری Rh خون مادر جنین شایع‌ترین علت هیدروپس جنینی است. در هیدروپس فتالیس مشاهده تراوش‌های جداگانه جنینی و صفاقی یا تجمع مایع در پشت گردن (هیگروم کیستیک) ناشایع نیست.

1 - Sudden Infant Death Syndrome (SIDS)

که تکامل یافته و روی هم افتاده و خرده ریزه سلولی نکروتیک در برونشیول‌های انتهایی و آلوئول‌ها وجود دارد که صورتی رنگ است. پس از چند روز اگر نوزاد زنده بماند، تغییرات ترمیمی شامل تکثیر پنوموسیت II و فیبروز بینابینی دیده می‌شود.

درمان با سورفاکتانت طبیعی یا نوترکیب آئروسول شده صورت می‌گیرد. اقلیتی از شیرخواران که جان سالم به در می‌برند دچار عوارض دراز مدت مربوط به نقص‌های عصبی-تکاملی و بیماری مزمن ریه می‌شوند. عوارض ریوی خود را به صورت دیس پلازی برونشی، ریوی متاپلازی سنگفرشی، هیپرپلازی اپی تلیوم، فیبروز دور برونشی و اتساع بیش از حد حباب‌چه‌ای نشان می‌دهند. مؤثرترین روش پیشگیری، ممانعت از زایمان پیش‌رس است. اگر زایمان زودرس اجتناب‌ناپذیر باشد، تجویز کورتیکواستروئیدها به مادر ممکن است موجب افزایش ساخت سورفاکتانت شود.

انتروکولیت نکروز دهنده

عارضه نوزادان پیش‌رس است. ایسکمی روده در نتیجه کاهش پرفوزیون فراگیر و یا کاهش جریان خون روده‌ها از پیش نیازهای آن است. سایر شرایط زمینه‌ساز عبارتند از: کولونیزاسیون باکتریایی روده و تجویز غذایی غیر از شیر مادر.

عموماً ایلئوم انتهایی، سکوم، کولون راست را درگیر می‌کند و قسمت درگیر متسع، شکننده، محتقن و دچار گانگرن می‌شود. در زیر میکروسکوپ نکروز انعقادی و حباب‌های گاز زیر مخاطی بافت گرانولاسیون و فیبروز دیده می‌شود. مدفوع خونی، اتساع شکم (به دلیل حضور گاز در داخل روده) و کلاپس جریان خون از علائم بالینی هستند و میزان مرگ و میر بسیار بالاست. اگر نوزاد نمیرد به دلیل فیبروز ایجاد شده در ترمیم، دچار تنگی می‌شود.

فصل ۷

بیماری‌های ژنتیکی و بیماری‌های کودکان

در هیدروپس مرتبط با آنمی جنین و جفت هر دو رنگ پریده‌اند و کبد و طحال به دلیل نارسایی قلب و احتقان بزرگ شده‌اند و در کبد و طحال و کلیه و ریه و حتی قلب مراکز خون‌سازی دیده می‌شود. در همولیز وسیع، هیپر بیلیروبینمی چشمگیر بوده و موجب آسیب CNS می‌شود (کرنیکتروس).

برای تشخیص اگر سلول‌های قرمز با آنتی‌بادی مادری پوشانده شده باشند، آزمون ضدگلوبولین انسانی (کومبس)^۱ انجام شده بر روی خون بندناف جنین مثبت خواهد شد. تعویض خون جنین و نوردرمانی از راه‌های درمانی هستند.

فیبروز کیستیک

یک بیماری اتوزومی مغلوب کشنده است. وجود ترشحات موکوسی چسبنak راه‌های هوایی و مجاری لوزالمعده را مسدود می‌کند و منجر به تظاهرات بالینی یعنی عفونت‌های عودکننده و مزمن ریوی و نارسایی لوزالمعده می‌شود. وجود سطح بالای کلرید سدیم در عرق از مشخصات CF است. نقص اولیه در انتقال یون‌های کلرید از خلال اپی‌تلیوم هاست. در غشای سلول‌ها ۲ نوع کانال Cl داریم: ۱- آنهایی که از طریق یک مسیر وابسته به AMP باز می‌شوند ۲- آنهایی که از طریق یک مسیر وابسته به کلسیم تنظیم می‌شوند. در بیماری CF کانال‌های نوع اول که تنظیم‌کننده هدایت خلال غشایی فیبروز کیستیک^۲ نامیده می‌شوند دچار نقص می‌شوند و نسبت به Cl- نفوذناپذیر می‌شوند.

در مجاری عرق، بازجذب Cl- و کاتیون‌های همراه آن مختل می‌شود و در راه‌های هوایی عکس این حالت

ناسازگاری گروه خونی بین مادر و جنین هنگامی رخ می‌دهد که جنین آنتی‌ژن‌های گلبول قرمز پدری را که مادر فاقد آن است به ارث می‌برد. از میان آنتی‌ژن‌های متعدد مهم‌ترین در نظام Rh، آنتی‌ژن D است. در اواخر بارداری و یا هنگام زایمان، سلول سرخ جنین ممکن است وارد گردش خون مادر شود در نتیجه، مادر آنتی‌بادی می‌سازد که آزادانه از خلال جفت می‌گذرد. همولیز ایمنی منجر به ایسکمی بافتی، نارسایی قلبی داخل رحمی و ادم می‌شود. ناسازگاری همزمان ABO مادر را در برابر ایمن‌سازی Rh محافظت می‌کند. آنتی‌بادی از نوع IgG می‌تواند از جفت بگذرد. قرارگیری اولیه در معرض آنتی‌ژن Rh موجب تشکیل IgM می‌شود، در نتیجه بیماری Rh حاملگی اول شایع نیست برای مهار این فرایند به مادران Rh منفی، به فاصله کوتاهی پس از زایمان نوزاد Rh مثبت، گلوبولین ضد D تجویز می‌کنند.

در نتیجه مانع تولید فعالانه آنتی‌بادی ضد D به وسیله بدن مادر می‌شود.

بیماری همولیتیک ABO تقریباً در شیرخوارانی با گروه خونی A یا B که مادرشان گروه خونی O دارند، رخ می‌دهد. آنتی‌بادی‌های ضد A یا B از نوع IgM هستند و از جفت عبور نمی‌کنند اما برخی زنان گروه خونی O دارای IgG ضد آنتی‌ژن A و B هستند.

سندرم ترنر، تری زومی ۲۱ و ۱۸ از دیگر عوامل ایجادکننده هیدروپس غیرایمنی هستند. عفونت خلال جفتی به وسیله پارو و ویروس B۱۹ هم یک عامل هیدروپس است. این ویروس با ورود به نورموپلاست‌ها مانع بلوغ آنها می‌شود. به هر حال در آنمی جنینی ایسکمی بافتی همراه با اختلال ثانویه میوکارد و نارسایی گردش خون و نارسایی ثانویه کبد، با از دست رفتن عملکرد سنتتیک کبد و هیپوآلبومینمی منجر به ادم می‌شود.

1 - Coombs Test

2 - Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Conductance (CFTR)

GBS پاتولوژی

مزمن، پولیپ مکرر بینی و ...
تشخیص CF از طریق بررسی سطح کلر در عرق صورت می گیرد. البته آنالیز ژن ها هم روش مؤثری است. درمان CF، نشانه ای است. ژن درمانی از راه هایی است که می توان در آینده به آن دل بست.

تومورهای دوران کودکی

تومورهای خوش خیم

همانژیوم ها شایع ترین تومورهای دوران شیرخوارگی هستند. نوع مویرگی نسبت به بزرگسالان پرسلول تر است. در کودکان اکثراً در پوست صورت و سر توده برآمده آبی - قرمز ایجاد می کند و اصطلاحاً به آنها لکه های شرابی^۱ می گویند. همانژیوم ها در اکثر موارد پسرفت می کنند. اهمیت آنها از نظر زیبایی است. به ندرت ممکن است با سندرم های فون هیپل - لیندو و اشتورگ - وبر همراه باشد. لنفانژیوم ها همتای لنفاوی همانژیوم است. در نواحی عمقی گردن، زیربغل و مدیاستینوم و یا روی پوست و خلف صفاق مشاهده می شوند. این ضایعات معمولاً رشد می کنند و در هیگروم های کیستیک برخلاف لنفانژیوم فضاهای متسع مفروش با اندوتلیوم به چشم نمی خورند و فقط حاوی تجمعات لنف هستند. تراتوم ساکروکوکسیژال شایع ترین تومور سلول زایا در کودکان است. برخی از آنها با آنومالی های مادرزادی عمدتاً نقائص روده خلفی و ناحیه کلوآک و نقائص خط وسط مرتبط هستند. ۷۵ درصد تراتوم ها خوش خیم اند و ۱۲ درصد بدخیم بقیه نارسند. انواع خوش خیم در شیرخواران زیر ۴ ماه دیده می شود. در ادامه به دو یافته تومور مانند که از نظر ریخت شناسی بالینی شباهت زیادی به نئوپلاسم دارند اشاره می کنیم:

رخ می دهد. عدم انتقال CI - به داخل راه های هوایی منجر به افزایش جذب سدیم و آب از فضای هوایی به خون می شود در نتیجه ترشحات چسبناک راه های تنفسی را مسدود می کند و زمینه عفونت های عود کننده را فراهم می آورد. واکنش التهابی و مفرط نوتروفیل ها مستقل از عفونت رخ می دهد. اپی تلیوم مبتلا به CF نسبت به اپی تلیوم طبیعی اکسیژن بیشتری مصرف می کند. باکتری سودوموناس از بیگانه خواری می گریزد. انسداد مجاری پانکراس سبب از بین رفتن عملکرد برون ریز پانکراس می شود.

ناهنجاری لوزالمعده در اکثر بیماران وجود دارد و موسین چسبناک در مجاری تجمع می یابد. گاهی مجاری مسدود می شوند و غدد برون ریز آتروفی می یابند. از دست رفتن ترشح لوزالمعده موجب سوء جذب شدید چربی ها می شود. فقدان ویتامین A منجر به بروز متاپلازی سنگفرشی مجاری می شود. ضایعات ریوی وخیم ترین جنبه این بیماری هستند.

احتباس موسین چسبناک و همراهی با عفونت ثانویه منجر به برونشیت مزمن شدید، برونشکتازی و آبسه های ریوی می شوند. استافیلوکوک طلایی و سودوموناس آئروژینوزا دو عامل بیماری زای شایع در این بیماران هستند.

ایلئوس مکنونیوم عارضه ناشایعی نیست. گاهی دفع صفرها مختل می شود و با گذشت زمان سیروز صفرای حادث می شود. مجاری و غدد دستگاه تناسلی مذکر به طور شایع مبتلا می شوند و منجر به آژوسپرمی و عقیمی می شوند.

میانه امید به زندگی این افراد ۳۰ سال است. علایم بالینی می تواند به صورت های مختلف خود را نشان دهد. این اشکال عبارتند از: ایلئوس مکنونیوم، سوء جذب، مدفوع حجیم و بدبو، اتساع شکم، آویتامینوز، A و D و E و K، سرفه مزمن، انسداد ریه، قلب ریوی، سینوزیت

1 - Port wine stains

فصل ۷

بیماری‌های ژنتیکی و بیماری‌های کودکان

سلول‌های گانگلیونی بالغ در غیاب نوروبلاست‌ها مشاهده شوند به آن گانگلیونوروم گوییم.

اغلب این تومورها خود را به صورت توده شکمی نشان می‌دهند. نوروبلاستوم عمدتاً به کبد، ریه، استخوان و مغز استخوان متاستاز می‌دهد و اکثراً کاتیکول آمین تولید می‌کنند اما افزایش فشارخون در این تومور کمتر از فتوکروموسیتوم‌هاست. تومور اولیه به دو مرحله I و II رده‌بندی می‌شود. در این مراحل تومور به خوبی به درمان جواب می‌دهد و پسرقت خود به خودی دارد. کودکان زیر یک سال نسبت به کودکان بزرگ‌تر پیش‌آگهی بهتری دارند. حذف کروموزوم $Ip36$ و تقویت انکوژن MYCN پیش‌آگهی بدی دارد.

رتینوبلاستوم: شایع‌ترین تومور بدخیم چشم در کودکان است که در رنج متوسط سنی ۲ سالگی ماکزیمم بروز را دارد. می‌تواند چند کانونی و دو طرفه باشد و پسرقت خود به خودی دارد. اغلب موارد خانوادگی دو طرفه هستند و فرد مبتلا مستعد ابتلا به استئوسارکوم و تومورهای بافت نرم است. خاستگاه آن **عصبی-ایپیتلیال** است و در قسمت خلفی شبکیه ایجاد می‌شود. ساختارهای روزتی موسوم به روزت‌های فلکسنر - وینتر اشتاینر متشکل از خوشه‌هایی از سلول‌های استوانه‌ای کوتاه و مکعبی می‌باشند که دور مجرای داخلی مرکزی هستند. سلول‌های تومورال ممکن است از طریق عصب اپتیک به CNS و جمجمه و استخوان‌های دیستال و گره‌های لنفی متاستاز دهد. علائم بالینی شامل ضعف دید، استرابیسم و وجود ته رنگ سفید در مردمک و درد چشم است. این تومور اگر درمان نشود، کشنده است.

تومور ویلمز^۱ یا نفروبلاستوم: شایع‌ترین تومور اولیه کلیه در کودکان است در سن ۵-۲ سالگی رخ می‌دهد.

• هامار توم: تزاید بیش از حد طبیعی سلول‌های یک بافت که در واقع این ضایعه مرز بین بدشکلی و تومور است.

• هتروتوپی یا کوریستوم: به بافت طبیعی که در جایگاه فیزیکی غیرطبیعی قرار گرفته اطلاق می‌شود. مثل حضور کلیه در داخل لگن.

تومورهای بدخیم

بیشتر دستگاه خون‌ساز بافت عصبی و بافت‌های نرم را درگیر می‌کنند. تکامل غیرطبیعی با القای تومور رابطه نزدیک دارد. بدخیمی‌های جنینی گرایش به پسرقت و یا تمایز به عناصر بالغ دارند و بسیاری از این بدخیمی‌ها درمان‌پذیرند. ظاهر میکروسکوپی این نئوپلاسم‌ها اغلب بدوی است به همین دلیل این تومورها را تومورهای یاخته کوچک گرد و آبی می‌نامند. این تومورها شامل نوروبلاستوم، لنفوم، رابدومیوسارکوم، سارکوم اوینگ و تومور ویلمز هستند.

نوروبلاستوم: پس از سرطان‌های CNS شایع‌ترین تومور توپر دوران کودکی است. ویژگی‌های این تومور پسرقت خود به خودی و رسیده شدن خود به خودی یا ناشی از درمان است. خاستگاه آن ستیغ عصبی است و نیمی از آنها در غده آدرنال و نیمی دیگر در عقده‌های اتونوم پاراورتبرال هستند. انتقال اتوزومی غالب است. توده‌های کوچک‌تر حدود مشخص دارند اما توده‌های بزرگ در اندام‌های نزدیک به خود رشد می‌کنند. سلول‌ها گرد تا بیضی هستند و ظاهری بدوی دارند. هسته‌های بزرگ و پررنگ و سیتوپلاسم کم، روزت‌های کاذب هومر رایت از مشخصات این تومور هستند. انولاز اختصاصی نورون و دانه‌های ترشحی حاوی کاتیکول آمین در سیتوپلاسم از ابزارهای شناسایی این تومور هستند. برخی از تومورها به سمت تمایز پیش می‌روند. در ابتدا سلول‌های نمایان گر گانگلیون مشاهده می‌شود در این حالت به تومور گانگلیونوروبلاستوم گوییم. در صورتی که

GBS پاتولوژی

دورگه سازی در جای فلورسان (FISH)

تعیین کاریوتیپ صرفاً برای سلول‌های در حال تقسیم قابل استفاده است. قابلیت روش FISH از نظر عدم نیاز به سلول‌های در حال تقسیم هنگامی که یک تشخیص سریع مورد نیاز است بسیار باارزش می‌باشد. FISH برای ردیابی ناهنجاری‌های عددی کروموزومی حذف‌های جزئی و جابه‌جایی‌ها و آنالیز تقویت ژنی و تعیین محل ژن‌های جدانشده مناسب است.

FISH را می‌توان بر روی آمینوسیت‌ها، پرزهای کوریونی، خون بندناف، لنفوسیت‌های خون و مقاطع بافتی انجام داد.

ردیابی مولکولی اختلالات ژنتیکی

این شیوه بسیار حساس است. مقادیر اندکی از خون کامل یا حتی خون خشک شده می‌توانند DNA کافی برای تقویت PCR را تأمین کنند. آزمون‌های مبتنی بر DNA به یک فرآورده ژنی که ممکن است تنها در برخی سلول‌های تخصص یافته تولید شود یا به بروز یک ژن که ممکن است در اواخر عمر رخ دهد، وابسته نیستند.

تشخیص مستقیم ژنی: دو شکل از تشخیص مستقیم ژنی وجود دارد. یک روش متکی بر این واقعیت است که برخی جهش‌ها محل‌های محدودسازی معینی را که روی DNA طبیعی وجود دارند، تغییر داده یا نابود می‌کنند که به وسیله آنزیم‌های محدودسازی که توانایی شکستن DNA در این محل‌ها را دارند، شناسایی می‌شوند. رهیافت دیگر مبتنی بر استفاده از الیگونوکلوئوتیدهای اختصاصی آلل است. الیگونوکلوئوتید حاوی توالی ژن طبیعی هم با DNA طبیعی و هم با DNA جهش یافته دورگه سازی می‌کند ولی دورگه شدن با DNA جهش یافته ناپایدار است که این امر به علت ناجوری جفت بازی واحد مزبور است. تکنیک‌های دورگه‌سازی Southern Blot به مقادیر زیادی از DNA ژنومی احتیاج دارند. اما آنالیز

از دست رفتن ژن سرکوب‌گر WT-1 روی کروموزوم ۱۱P۱۳ منجر به ابتلا به این تومور و سندرم WARG می‌شود که مشخصات این سندرم آنیرییدی^۱، ناهنجاری تناسلی و عقب‌ماندگی ذهنی است.

مبتلایان به سندرم دنیس-دراش^۲ که با دیس ژنزی گنادها و ناهنجاری‌های کلیوی مشخص می‌شود، بسیار مستعد ابتلا به این تومور هستند. سندرم بکویت-ویدمن^۳ نیز با تومور ویلمز مرتبط است. این سندرم یک اختلال با نقش‌پذیری ژنومی است و بروز ناهنجاری در ژن‌های پیشبرنده رشد که به صورت طبیعی سرکوب شده‌اند سبب هر دو حالت بزرگی اندام‌ها و تومورزایی می‌شود. تومور غالباً بزرگ، منفرد، محدود، نرم، همگن و قهوه‌ای است. ترکیب سلول‌های بلاستی، داربستی و اپی‌تلیال مشاهده می‌شود. تمایز اپی‌تلیال به شکل لوله‌ها و گلومرول‌ها نافرجام می‌باشد بقایای نفروژنیک گاهی در پارانشیم کلیوی مجاور تومور وجود دارند و وجود این بقایا نشان می‌دهد که بیماران در معرض افزایش خطر ابتلا به تومور در کلیه طرف مقابل قرار دارند. بیشترین شکایات به علت بزرگی تومور است. درمان آن نفروکتومی و شیمی درمانی است و غالباً بیماران به خوبی به درمان پاسخ می‌دهند.

تشخیص بیماری‌های ژنتیکی

مطالعه ژنتیکی می‌تواند شامل بررسی تمام کروموزوم‌ها (آنالیز سیتوژنتیک) نواحی اختصاصی کروموزومی با استفاده از ردیاب‌های DNA (FISH) و با توالی‌های اختصاصی خود DNA (آنالیز مولکولی) باشد.

- 1 - Aniridia
- 2 - Denys-Drash Syndrome
- 3 - Beckwith-Wiedemann Syndrome

فصل ۷

بیماری‌های ژنتیکی و بیماری‌های کودکان

نوع دوم چند شکلی، چندشکلی تک نوکلئوتیدی (SNP) نام دارد. SNP ها در سراسر ژنوم یافت می‌شوند. SNP هم به عنوان یک نشان‌گر فیزیکی در ژنوم و هم به عنوان یک نشان‌گر ژنتیکی که انتقال آن را می‌توان از والد به فرزند پیگیری کرد، مورد استفاده قرار می‌گیرند.

موارد لزوم آنالیز ژنتیکی

آنالیز ژنتیکی پیش از تولد بر روی سلول‌های به دست آمده از آمنیوسنتز، پرزهای کوریونی یا خون بندناف انجام می‌شود. برخی از موارد مهم لزوم این آنالیز عبارتند از: بالا بودن سن مادر، وجود والدی حامل، جابه‌جایی یا وارونگی، ناهنجاری کروموزومی در فرزندان قبلی، وجود والدی که حامل یک اختلال ژنتیکی وابسته به X است. آنالیز ژنتیکی پس از تولد بر روی لنفوسیت‌های خون و در موارد زیر انجام می‌شود: وجود آنومالی مادرزادی، عقب ماندگی ذهنی توجیه نشده، شک به آنابلوتیدی و وجود یک اتوزوم نامتقارن و ناهنجاری کروموزوم‌های جنسی و سندرم X شکننده، ناباروری و سقط‌های خود به خودی.

PCR که در آن تقویت تصاعدی DNA رخ می‌دهد، به مقادیر بسیار کمتری از ماده شروع کننده احتیاج دارد. اگر به عنوان ماده شروع کننده از RNA استفاده شود این RNA نخست نسخه‌برداری معکوس می‌شود تا cDNA به دست آید و سپس از طریق PCR تقویت می‌شود. به این روش RT-PCR می‌گویند.

آنالیز پیوستگی^۱: تشخیص مستقیم ژنی تنها در صورتی ممکن است که ژن جهش یافته و همتای طبیعی آن شناسایی و دودمان‌بندی شده و توالی‌های نوکلئوتیدی آنها شناخته شده باشند. گاهی اوقات چون یا توالی ژن مورد نظر مشخص نیست و یا بیماری چند عاملی است و هیچ ژن منفردی درگیر نمی‌باشد تشخیص ژنی مستقیم امکان‌پذیر نیست. در این حالت نشان‌گرهای جانشین در ژنوم که جایگاه‌های نشانگر نیز نامیده می‌شوند، مورد استفاده قرار می‌گیرند. برخی از چند شکلی‌ها آنزیم‌های محدودسازی را متوقف می‌کنند و یا مکان‌های شناسایی برای آنها ایجاد می‌کنند و طول قطعات DNA تولید شده پس از هضم را تغییر می‌دهند. با استفاده از ردیاب‌ها می‌توان قطعات مختلف را ردیابی کرد.

اصطلاح چند شکلی طولی قطعات محدودسازی (RFLP) به گوناگونی در طول قطعات در افراد مختلف گفته می‌شود که از چند شکلی‌های توالی DNA ناشی می‌شوند. با اینکه RFLP ها معمولاً به نواحی غیر کدکننده ژنوم محدود هستند ولی به علت پیوستگی آنها با ژن‌های مسبب بیماری در تشخیص ژنتیکی ارزش بسیار زیادی دارند.

پرسش‌های فصل ۷

الف) تومور ویلمز
ج) رابدومیوسارکوم
ب) نوروبلاستوم
د) هارماتوم

۵- پسر ۹ ساله‌ای با عقب‌ماندگی ذهنی، صورت کشیده و بیضه‌های بزرگ در معاینه مراجعه کرده است. کدام یک از اختلالات زیر مسئول بروز علائم فوق است؟
الف) تکرار بسیار زیاد توالی CGG
ب) موتاسیون ژن‌های میتوکندریایی
ج) تریزومی کروموزوم ۲۱
د) ژنومیک imprinting

۶- کودکی با سابقه ایکتر نوزادی مراجعه کرده و در حال حاضر وزن کم، سابقه عفونت‌های ریوی مکرر با استافیلوکوک طلایی و مدفوع چرب دارد. کدام یک از آزمایش‌های زیر را جهت تشخیص بیماری وی پیشنهاد می‌کنید؟
الف) بیوپسی از روده باریک
ب) بررسی الکترولیت‌های عرق
ج) بیوپسی از ریه
د) سنجش کلر و سدیم خون

۷- آقای ۳۳ ساله با قد نسبتاً بلند به علت نازایی به کلینیک ناباروری مراجعه کرده است. در معاینه کاهش موهای ناحیه تناسلی و زیر بغل و بزرگی سینه‌ها مشاهده می‌شود. در بررسی آزمایشگاهی کاهش هورمون تستوسترون در خون مشهود است. کدام یک از کاریوتیپ‌های زیر با تشخیص احتمالی این بیماری بیشتر مطابقت دارد؟

الف) XY,+18,47
ب) XX,+18,47
ج) XX, del (22q11,46)
د) XXY/48, XXXY, 47

۸- در بررسی آزمایشگاهی از بیماری که با عفونت‌های مکرر مجاری تنفسی مراجعه کرده است، اشکال اولیه در نقل و انتقال یون کلر در سلول‌های اپیتلیال غدد عرق نشان داده

۱- کودکی که با وضعیت پا (Breech) به دنیا آمده است. دارای صورت صاف، ریه‌های بسیار کوچک و تغییر شکل پاها (Talipes equinovarus) بوده، مدتی پس از تولد فوت می‌نماید. این اختلال مورفونژ چه نامیده می‌شود؟
Malformation (الف)
Malformation Syndrome (ب)
Deformation (ج)
Sequence (د)

۲- والدین نوجوان ۱۷ ساله مبتلا به سندرم داون (Down's syndrome) از اختلال تهدیدکننده حیات که با این اختلال کروموزومی همراه است آگاه گردیده و در پی مشاوره پزشکی برآمده‌اند. کدامیک از ضایعات زیر با این اختلال بیشتر همراه بوده و پزشک باید آن را مدنظر داشته باشد؟
الف) استئوسارکوم استخوان
ب) لوسمی حاد مگاکاریوسیستی
ج) کارسینوم مدولر تیروئید
د) آنوریسم برای حلقه ویلیس مغز

۳- اختلال عمده نوزاد مبتلا به Broncho-Pulmonar Dysplasia در سندرم دیسترس تنفسی (Respiratory Distress syndrome) کدامیک از موارد زیر است؟
Alveolar Hypoplasia (الف)
Bronchiectasis (ب)
Emphysema (ج)
Atelectasis (د)

۴- توموری در کلیه کودکی ۴ ساله یافت شده که متشکل از دسته‌های سلولی غیر تمایز یافته به علاوه بافت مزانشیمی و نیز توپول‌های کوچکی است. میتوز بالا و مناطق نکروز وسیع نیز به چشم می‌خورد. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟

فصل ۷

بیماری‌های ژنتیکی و بیماری‌های کودکان

- شده است. به نظر شما کدام یک از ارگان‌های زیر کمتر از بقیه در این بیماری گرفتار می‌شود؟
- الف) ریه ب) مجاری صفراوی
ج) پانکراس د) مجاری ادراری
- ۹- در بررسی میکروسکوپی نمونه معده کودکی، ندولی متشکل از بافت به نظر نرمال پانکراس دیده می‌شود. کدام یک از تشخیص‌های زیر محتمل‌تر است؟
- الف) هامارتوم ب) متاستاز از تومور پانکراس
ج) تراتوم د) کوریوستوم
- ۱۰- کدام زوج عبارات زیر در خصوص بیماری ژنتیک و علامت بالینی بارز که در آن دیده می‌شود، صدق است؟
- الف) Cataract : Phenylketonuria
ب) Jaundice : Galactosemia
ج) Muscle cramp : Von-Gierke disease
د) Bleeding tendency : Pompe disease
- ۱۱- نوزادی نارس با دیسترس تنفسی مراجعه کرده و در عرض ۳ روز فوت کرده است. در اتوپسی یک مامبران انوزینوفیل آلونول‌ها و آلونولار داکت‌ها را پوشانده است. مکانیسم ایجاد ضایعه فوق کدام است؟
- الف) افزایش کورتیکواستروئیدها
ب) کاهش تولید سورفاکتانت
ج) کوآرکتاسیون آئورت زمینه‌ای
د) عفونت با سایتومگالوویروس
- ۱۲- کودکی ۹ ماهه با عقب ماندگی ذهنی شدید، اگزما و کمبود پیگمان پوست و مو مراجعه کرده است. سطح کدام ماده در خون کودک به احتمال بیشتری بالا رفته است؟
- الف) سیالین ب) فنیل آلانین
ج) گالاکتوز د) اسفنگومیلین
- ۱۳- کمبود اسفنگومیلیناز سبب بروز کدام یک از بیماری‌های زیر می‌شود؟
- الف) تی ساکس ب) گوشه
ج) موکوپلی ساکاریدوز د) نیمین پیک A
- ۱۴- ناهنجاری بیوشیمیایی ایجادکننده سندرم مارفان کدام است؟
- الف) جهش فیبریلین ب) ساخت کلاژن
ج) پروتئین نوروفیبرومین د) آدنوزین دآمیناز
- ۱۵- کدام تشخیص در مورد نمونه‌ی بافتی از یک ضایعه ریوی که حاوی نواحی از جزایر غضروفی و انشعابات برونشی است مطرح می‌شود؟
- الف) همانژیوم ب) کوریستوم
ج) هامارتوم د) کندروم
- ۱۶- در بررسی بافت شناسی نمونه مغز استخوان بیماری که با بزرگی کبد و طحال، استئوپنی و ضایعات لیتیک استخوانی مراجعه کرده است، سلول‌هایی با سایز بزرگ و ظاهر شبیه «دستمال کاغذی چروکیده» و فاقد واکوئلیزاسیون مشهود هستند. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟
- الف) نیمین پیک ب) گوشه
ج) تای ساکس د) موکوپلی ساکاریدوز
- ۱۷- عارضه کوآرکتاسیون آئورت در کدام بیماری ژنتیک شایع‌تر است؟
- الف) سندرم ترنر (Turner)
ب) سندرم داون (Down)
ج) سندرم کلاین فلتر (Klinefelter)
د) سندرم X شکننده (Fragile X syndrome)
- ۱۸- نوزادی با اولیگوهایدرآمینوس و دارای صورت صاف، پاهای دفرمه، هیپوپلازی ریه و پرزانتاسیون بریج به دنیا آمده است. کدام یک از ترم‌های زیر جهت وی بهتر است؟
- الف) مالفور ماسیون ب) دیس راپشن
ج) دفور ماسیون د) سکانس

GBS پاتولوژی

- ۱۹- در بیمار مبتلا به تومور ویلمز دو طرفه نمونه هیستوپاتولوژی پارانشیم کلیه در مجاورت تومور، کدامیک از ساختمانهای زیر به طور محتمل تری قابل مشاهده است؟
 الف) بقایای نفروژنیک
 ب) توده ای کوچک از سلول های فوق کلیه
 ج) بافت لنفوئیدی با مراکز زایگر مشخص
 د) کانون هایی با دژنراسانس میکروئیدی
- ۲۰- مردی ۳۰ ساله با بزرگی کبد و طحال مراجعه کرده است. در بررسی بافتی از مغز استخوان بیمار، سلول های حاوی سیتوپلاسم شبیه دستمال مجاله شده دیده می شود. تشخیص کدام است؟
 الف) بیماری گوشه
 ب) بیمای تای ساکس
 ج) بیماری نیمین پیک
 د) بیماری مک آردل
- ۲۱- دختر یک ساله ای را به علت کاهش رشد و اشکالات عصبی و حرکتی نزد پزشک می آورند و در معاینه شبکه نقاط آلبالونی رنگ در ماکولا مشاهده گردید. والدین و خواهر و برادر وی کاملاً سالمند ولی یک برادر وی با تابلوی مشابه در سن ۱۸ ماهگی فوت کرد. این اختلال ژنتیکی به احتمال زیاد ناشی از موتاسیون کدام ژن است؟
 الف) ژن کدکننده آنزیم لیزوزومی
 ب) ژن کدکننده آنزیم میتوکندریال
 ج) ژن رسپتور پروتئینی
 د) ژن پروتئین ساختمانی
- ۲۲- در امتحان میکروسکوپی یک توده زیر جلدی، ناحیه گردنی کودک ۲ ساله که از هنگام تولد وجود داشته و به تدریج بزرگ شده است، فضاهای کیستیک و غاری مفروش از سلول های آندوتلیال که توسط تجمعات لنفوئیدی احاطه شده است مشاهده می شود. کدام تشخیص مطرح است؟
- الف) همانژیوم کاورنوز ب) لنفوم
 ج) لنفانژیوم د) همانژیوم دوره شیر خوارگی
- ۲۳- نوزادی با اسهال چرب، وزن کم و عفونت های تنفسی مکرر مراجعه کرده است و از نظر بالینی مشکوک به فیبروز کیستیک است. کدام یک از یافته های زیر را در این کودک انتظار داریم؟
 الف) غلظت بالای نمک در عرق
 ب) کاهش ویسکوزیته ترشحات دستگاه گوارش
 ج) تجمع آهن و مس در کبد
 د) کاهش ویسکوزیته ترشحات دستگاه تنفسی

پاسخنامه فصل ۷

سؤال	گزینه	سؤال	گزینه
۱	د	۱۳	د
۲	ب	۱۴	الف
۳	الف	۱۵	ج
۴	الف	۱۶	ب
۵	الف	۱۷	الف
۶	ب	۱۸	د
۷	د	۱۹	الف
۸	د	۲۰	الف
۹	د	۲۱	الف
۱۰	ب	۲۲	ج
۱۱	ب	۲۳	الف
۱۲	ب		

فصل ۸

پاتولوژی بیماری‌های محیطی

آلودگی هوای آزاد

معمولاً به صورت ترکیب ناخوشایندی از ذرات و گازهای آلاینده مثل SO_2 , CO , Pb , NO_2 , O_3 و عوامل پنوموکونیوز، این عوامل دست به دست هم داده و حالتی به نام مه دود ۱ ایجاد می‌کند که در شهرهایی مثل لندن، لوس آنجلس و تهران خفکان ایجاد می‌کند. اوزون احتمالاً مشکل‌سازترین آلاینده هواست، سمیت آن به ایجاد رادیکال آزاد مرتبط است و به مجاری تنفسی آسیب می‌زند. علاوه بر آن در افراد مبتلا به آسم و آمفیزم بسیار زیان‌آور است.

ذرات کوچک‌تر از $10 \mu\text{m}$ از هر ترکیبی بالاترین خطر را دارند (ذرات بزرگ‌تر پالایش و ذرات کوچک‌تر فاگوسیت می‌شوند) و همین فاگوسیت شدن باعث فعال شدن ماکروفاژها و ترشح پروتئین التهابی Ia و اندوتلین می‌شود. نکته قابل توجه این است که اکثر عناصر

این فصل به توصیف ضایعاتی می‌پردازد که عموماً ناشی از محیط زیست، عوامل شیمیایی، عوامل فیزیکی، برق، پرتوهای یونیزان و تغذیه ناصحیح است. سالانه حدود ۷/۵ میلیون نفر به وسیله این گونه عوامل از بین می‌روند.

آلودگی محیط زیست

آلودگی هوا

علی‌رغم اهمیت بسیار زیاد هوا تعداد بسیار زیادی عوامل بیماری‌زا در آن وجود دارد؛ مثل میکروارگانیسم‌ها. آلودگی‌های شیمیایی و ذره‌ای نیز در جوامع صنعتی از گسترده‌گی بالایی برخوردار است.

GBS پاتولوژی

آلاینده‌های فلزی

پراگندگی و اشباع برخی آلوده کننده‌های فلزی مثل سرب، جیوه، کادمیوم و آرسنیک در محیط سبب بروز عوارض جدی در جامعه انسانی می‌شود که در اینجا به برخی از آنها اشاره می‌کنیم.

● **کادمیوم:** حضور در باطری‌ها

عوارض: آسیب به ریه و کلیه

ایجادکننده بیماری: itai-itai

● **جیوه:** منبع اصلی ماهی

ایجاد بیماری مینی ماتا

● **آرسنیک:**

اشکال سمی:

● آرسنیک تری اکسید

● سدیم آرسنیت

● آرسنیک تری کلرید

مسمومیت با آرسنیک:

● **حاد:** ایجاد مشکلات گوارشی و قلبی و مرگ

● **مزمن:** ایجاد مشکلات پوستی

پنوموکونیوزها

اصطلاحی است جهت توصیف واکنش غیر نئوپلاستیک ریه در برابر استنشاق غبارهای کانی. چهار عامل اصلی دارد (در معرض زغال سنگ، سیلیس، پنبه نسوز (آزبست) و برلیوم). بیماری‌زایی آنها به اندازه، شکل، حلالیت و واکنش‌پذیری ذرات بستگی دارد. ذرات ۵-۱۰ mm خطرناک‌ترین اندازه‌ها هستند. زغال سنگ معمولاً بی‌اثر است و واکنش جزئی می‌دهد؛ ولی سایر مواد مثل بریلیوم واکنش شدیدتری می‌دهند. این مواد یا ایجاد مواد سمی، فیبروز نیک و التهابی حاد و واسطه سیتوکین‌های مربوط باعث فیبروز ریه و کیسه‌های هوایی می‌شود.

تشکیل دهنده مه‌دود همین ذرات هستند.

● آلاینده‌ها علاوه بر اختلال عملکرد ریه، اثرات سمی یکدیگر را نیز تقویت می‌کنند؛ مثلاً میزان کم اوزون سمی نیست ولی وقتی همراه یک ذره مثل Pb (سرب) قرار بگیرد، اثراتش چندین برابر می‌شود.

آلودگی هوا در مکان‌های بسته

شایع‌ترین این آلاینده‌ها دود سیگار است، سایر آلاینده‌ها عبارتند از: CO (مونواکسید کربن) و NO₂ (دی اکسید نیتروژن) سایر مواد آلوده کننده عبارتند از چوب (اکسیدهای نیتروژن و هیدروکربن‌های چند حلقه‌ای)، رادون (خانه‌های نزدیک نیروگاه‌های هسته‌ای)، آئروسول‌های زیستی (میکروب‌ها مثل عامل بیماری لژیونر و پنومونی).

نکته

- سندرم «ساختمان بیمار» یک شکل مبهم است که ممکن است ثانویه به آلاینده‌های هوا باشد و یا صرفاً یک واکنش به تهویه نامناسب قلمداد شود.

تماس‌های صنعتی

ترکیبات آلی مثل کلروفرورم و سایر CFCها^۱ که در رنگ‌ها و افشانه‌ها استفاده می‌شود، ممکن است باعث گیجی، آسیب به دستگاه عصبی مرکزی، اغما و ... شود و برای کبد و کلیه سمی است. هیدروکربن‌های چند حلقه‌ای مثل دود چوب و گازهای ناخالص باعث سرطان می‌شود، مثل سرطان ریه و مثانه. مواد خام پلاستیک (مثل وینیل کلراید) در بروز آنژیوسارکوم کبد نقش دارد.

1 - Chlorofluorocarbon

فصل ۸

پاتولوژی بیماری‌های محیطی

سایر پاتوژنیسیته‌ها عبارتند از: (۱) ریشه‌های آزاد واکنش دهنده، (۲) عوامل کموتاکسی مثل IL۸, LTB۶ و (۳) عوامل فیبرینوژنیک مثل IL۱ و TNF.

سایر پاتوژنیسیته‌ها عبارتند از: (۱) ریشه‌های آزاد واکنش دهنده، (۲) عوامل کموتاکسی مثل IL۸, LTB۶ و (۳) عوامل فیبرینوژنیک مثل IL۱ و TNF.

سندرم کاپلان^۳ به صورت وجود همزمان روماتوئید آرتریت و پنوموکونیوز تعریف می‌شود که ضایعات گرهکی موجودند. این نگرینگز مرکزی است و به وسیله فیبروبلاست‌ها، پلاسماسل‌ها و ... احاطه می‌شود. این سندرم در آزیستوز و سیلیکوز نیز دیده می‌شود.

نکته

- هیچ مدرک قانع کننده‌ای دال بر اینکه غبار زغال سنگ سبب افزایش استعداد ابتلا به توبرکلوز می‌شود، وجود ندارد. حتی هیچ گونه افزایشی در میزان شیوع کارسینوم برونکونیک نیز دیده نشده است که وجه تمایز CWP این گونه در مقایسه با سیلیس و آزیست به شمار می‌آید.

آزیستوزیس و سایر بیماری‌های مربوط

آزیست از خانواده سیلیکات‌های هیدراته بلوری است که می‌تواند باعث عارضه‌های زیر شود (۱) فیبروز پارانشیمی (آزیستوزیس)؛ (۲) کارسینوم برونکونیک؛ (۳) تراوش‌های جنبی؛ (۴) پلاک‌های متمرکز فیبروز؛ (۵) مزوتلیومای بدخیم جنبی و (۶) کارسینوم حنجره. این ماده معمولاً در عایق‌بندی استفاده می‌شود و در هوا قابل ردیابی است.

نکته

- مواد جذب شده از راه رگ‌های لنفاوی به عقده‌ها رفته و پاسخ ایمنی ایجاد می‌کند و باعث گسترش واکنش موضعی می‌شود.
- نکته: مصرف سیگار و سایر اسموک‌ها این اثر را (مخصوصاً با آزیستوز) افزایش می‌دهد.

پنوموکونیوز کارگران زغال سنگ

طیف یافته‌های ریوی در کارگران، گسترده و از آنتراکوز بی‌نشانه (تجمع بدون واکنش)، پنوموکونیوز ساده یا CWP^۱ (انباشت در ماکروفاژها با اختلال کارکردی کم یا بدون اختلال) تا پنوموکونیوز با فیبروز پیشرونده^۲ (PMF) (ریه دچار اختلال اساسی می‌شود) تغییر می‌کند. بر اساس ریخت‌شناسی، این عارضه به ۴ نوع اصلی تقسیم می‌شود.

آنتراکوز ریوی که حتی در شهرنشینان معمولی و مصرف کننده دخانیات دیده می‌شود. این ذرات به وسیله ماکروفاژها بلعیده و عموماً در امتداد برونش و ناف ریه انباشته می‌شوند. حتی در رگ‌های لنفی و عقده‌های لنفی ریوی نیز قابل مشاهده است.

CWP ساده (گرهک‌های ذغال سنگ) این ماکول (حاوی ماکروفاژهای مملو از غبار است، اکثراً لوب‌های فوقانی ریه را درگیر می‌کند و در نهایت می‌تواند آمفیزم مرکزی لوبولی بدهد.

1 - Cool Workers Pneumoconiosis

2 - Progressive Massive Fibrosis

3 - Caplans Syndrome

GBS پاتولوژی

بریلیوزیس

قرارگیری زیاد در معرض غبارهای بریلیموم یا بخارات آنها می‌تواند باعث پنومونیت حاد شود؛ ولی تماس طولانی و کم با آن باعث ضایعات گرانولوماتوز ریوی و عمومی می‌شود و به نوعی مانند سارکوئیدوز است. این عارضه بیشتر در صنایع هوا-فضا دیده می‌شود. بریلیوز مزمن در اثر القای ایمنی سلولی ایجاد می‌شود این عمل با واسطه MHCII عمل می‌کند چون بریلیوزیک هاپتن است و به پروتئین‌ها متصل و ایجاد افزایش حساسیت تأخیری می‌کند و می‌تواند ایجاد گرانولوماتوز غیرپنیری در ریه یا ناف آن و با شیوع کمتر در طحال، کبد و کلیه‌ها شود.

نکته

- بریلیوز مزمن بیمار با تنگی نفس، سرفه و دردهای مفصلی مراجعه می‌کند. شواهد نشان می‌دهد که این عارضه با میزان بروز سرطان ارتباط دارد.

دود توتون

توتون به هر شکلی که خطرناک است و با همه تبلیغات منفی علیه سیگار، روند افزایش چشمگیر است. تنها این را بدانید که تعداد افراد سیگاری در جهان در حال حاضر حدود ۱/۵ میلیارد نفر است که مسئول تقریباً ۱۰ درصد مرگ‌های جهان است. ۳۱٪ این مرگ‌ها را به سرطان ریه نسبت می‌دهند.

مواد مؤثر بالقوه زیان‌بار سیگار بسیار زیاد است که مهم‌ترین آنها عبارتند از: قطران (قیر)، هیدروکربن‌های چند حلقه‌ای معطر، نیکوتین، فنول و ... که همه سرطان‌زا هستند. شایع‌ترین آسیب‌ها عبارتند از: آمفیزم،

دو نوع مهم آریست عبارتند از: سرپانتین (که مصرف بیشتر و خطر کمتر دارند) و آمفیبول (که مصرف کمتر و خطر بیشتر دارند).

علت هم آن است که سرپانتین با ساختار انعطاف‌پذیر خود و نیز انحلال در آب راحت‌تر از ریه شسته می‌شوند. بر خلاف آمفیبول‌ها که هم صاف‌تر و هم نامحلول هستند و می‌توانند در اپی‌تلیال نفوذ کرده و به بافت بینابینی برسند. گرچه هر دو نوع آن‌ها فیروزها هستند و می‌توانند به عنوان آغازگر تومور عمل کنند.

از نظر مورفولوژی آریستوز با فیروز بینابینی منتشر ریوی مشخص می‌شود. اجسام آریستوز نسوز به صورت میله‌هایی دوکی یا تسبیح مانند به رنگ قهوه‌ای مایل به طلایی یا مرکزی نیمه‌شفاف دیده می‌شوند. این اجسام متشکل از تارهای آریست است که با یک ماده پروتئینی حاوی آهن پوشیده می‌شود. آریستوز به صورت فیروز در اطراف برونشیول‌های تنفسی و مجاری حبابچه‌ای شروع شده و گسترش می‌یابد تا همه کیسه‌های مجاور را درگیر کند و با از شکل افتادن بافت اصلی نمای لانه زنبوری ایجاد می‌شود. این اتفاقات اغلب در لوب تحتانی ریه قابل مشاهده است. با این همه پلاک‌های جنبی تظاهر اصلی این بیماری است.

نکته

- هم کارسینوم‌های برونکوژنیک و هم مزوتلیومای بدخیم در آریستوزیس به وجود می‌آید و خطر ابتلا معمولاً بین ۳ تا ۵ برابر افزایش می‌یابد.
- سرفه‌های خلط‌دار، نارسایی احتقانی قلب و مرگ همچنین سندرم کاپلان در این عارضه دیده می‌شود.

فصل ۸

پاتولوژی بیماری‌های محیطی

آسیب به وسیله عوامل شیمیایی

عوامل شیمیایی معمولاً به صورت استنشاق، بلع، تزریق یا جذب پوستی می‌توانند آسیب‌رسان باشند. این مواد می‌توانند دارویی باشند و یا مواد غیردارویی که به صورت عمدی یا سهوی مصرف می‌شود. اصول زیر در درک مکانیسم‌های آسیب شیمیایی اهمیت ویژه‌ای دارد.

۱- مقدار: معمولاً میزان آزار با مقدار رابطه مستقیم دارد.

۲- نیاز به تبدیل متابولیک: برخی مواد ذاتاً سمی اند و برخی در متابولیسم بدن به موادی سمی یا سمی‌تر تبدیل می‌شوند.

۳- محل جذب تجمع و دفع: که حداکثر سمیت معمولاً در این مکان‌هاست؛ مثل آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی در گوش و کلیه.

۴- گوناگونی فردی: متابولیسم برخی دارو در افراد مختلف متفاوت است و در برخی زودتر متابولیزه می‌شود و اثر کمتری دارد.

۵- ظرفیت ماده شیمیایی برای القای ایمنی: که به صورت آنتی‌ژن یا هاپتن عمل کرده و باعث افزایش حساسیت I و II می‌شود. مثل پنی‌سیلین و کم‌خونی همولیتیک با میانجی‌گری IgG (برای توضیح بیشتر به فصل ۵ مراجعه کنید).

۶- انتقال غیر عمدی عفونت‌ها: معمولاً به هنگام مصرف غیرخوراکی برخی داروها رخ می‌دهد (هپاتیت B و HIV).

آسیب‌های واکنشی دارویی ناخواسته (ADRs)

این واکنش‌ها به اثرات نامطلوب داروهایی که در زمینه‌های درمانی داده می‌شوند، گفته می‌شود. اکثر این داروهای دخیل در واکنش‌های ADR مثل ضدتئوپلاسم‌ها بسیار قوی هستند. داروهای ضدبارداری، استامینوفن و آسپیرین، آرام‌بخش‌ها و غیره نیز به نحوی

برونشیت مزمن و سرطان ریه. عوامل درونی سیگار با تحریک مخاط زایی باعث التهاب و افزایش موکوز، تجمع لوکوسیت‌ها در ریه و افزایش الاستاز و ایجاد آمفیژم و برونشیت می‌کند. سایر مواد مثل قطران پیش‌برنده‌هایی قوی برای سرطان هستند و در کارسینوم برونکوزنیک نقش مستقیم دارند. حتی خطر و استعداد ابتلا به سایر بیماری‌های ریوی مثل آریستوز را ۱۰ برابر بیشتر می‌کند.

نکته

- میزان خطر پیدایش بیماری‌ها به میزان دود در معرض بستگی دارد که با واحد «پاکت سال» اندازه‌گیری می‌شود. سیگار حتی باعث آترواسکلروز و انفارکتوس میوکارد می‌شود که واکنش‌های آن عبارتند از: تجمع پلاکتی، کاهش میزان O_2 (به علت خرابی ریه‌ها)، افزایش CO (به علت دود سیگار)، افزایش نیاز به O_2 و فیبریلاسیون بطنی.

اثر سیگار به اینجا ختم نمی‌شود. سیگار کشیدن مادر، (۱) خطر سقط‌های خود به خودی؛ (۲) تولد پیش از موعد را افزایش و (۳) باعث کندی رشد داخل رحمی می‌شود.

نکته

- تنفس دود فرعی سیگار (استنشاق منفعلانه دود سیگار) نیز همان اثرات مخرب را دارد.

GBS پاتولوژی

در این واکنش‌ها نقش دارند.

داروهای خوراکی ضدبارداری

این مواد شامل دو دسته هستند:

۱ - استروژن‌های برون‌زاد که جهت رفع علائم ناراحت‌کننده یائسگی مورد استفاده قرار می‌گرفت و در حال حاضر برای جلوگیری از پوکی استخوان استفاده می‌شود ولی عواقبی نیز دارد که عبارتند از: کارسینوم آندومتر، کارسینوم پستان، ترومبوآمبولی وریدی (مربوط به جهش فاکتور ۵ است). بیماری‌های کاردیوواسکولر (انفارکتوس و سکته مغزی) در این مصرف‌کنندگان افزایش می‌یابد.

نکته

- به این درمان‌ها «داروی هورمونی جایگزین یا HRT» می‌گویند.

استروژن‌ها باعث افزایش HDL و پروژسترون‌ها باعث افزایش LDL می‌شوند.

۲ - داروهای خوراکی ضدبارداری (OCP). اثرات جنسی این داروها هنوز مورد بحث است. این داروها همیشه شامل یک استرادیول مصنوعی و ترکیبی از یک پروژستین است. عوامل خطر مدنظر احتمالی عبارتند از: کارسینوم پستان، سرطان دهانه رحم، سرطان تخمدان، ترومبوز و آمبولی، افزایش فشارخون و افزایش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی، آدنوم کبدی و بیماری کیسه صفرا. مصرف این دارو بر سرطان آندومتر اثر مہاری دارد.

استامینوفن

داروی ضددرد و تب بر غیرنسخه‌ای رایج است. معمولاً دارویی بسیار بی‌خطر است و معمولاً تا ۲۰ g هیچ عارضه‌ای ایجاد نمی‌کند ولی بیشتر از آن می‌تواند

باعث نکرóz کبدی شود. تهوع، استفراغ، اسهال، شوک، نارسایی کبد به همراه نکرóz لوبولی و نیز آسیب کلیوی و میوکاردی در این بیماران دیده می‌شود.

اسپیرین (اسیداستیل سالیسیلیک)

معمولاً در اثر مصرف چند قرص ۳۲۵ mg بزرگسالان به وسیله کودکان و یا مصرف چندین قرص در حد ۲۰ g برای بزرگسالان کشنده است؛ ولی معمولاً سالیسیلیسم برای اشخاصی که روزانه بیش از ۳ g اسپیرین مصرف می‌کنند، پدیدار می‌شود. سردرد، گیجی، وزوز گوش^۱، خواب‌آلودگی، تهوع، استفراغ، خونریزش بینی، تشنج و حتی اغما هم در این بیماران دیده می‌شود. خونریزی پتشیایی و مخاطی هم دیده می‌شود (به علت مسدود شدن میر ساخت TXA₂).

آسیب با عوامل سمی غیر درمانی

در این گروه عواملی مثل سرب و CO، الکل و داروهایی که مورد سوءمصرف قرار می‌گیرند (مواد مخدر) مورد بحث قرار می‌گیرد.

سرب

مسمومیت سرب حاد در شرایط نامعمول ایجاد می‌شود ولی نگرانی ما بیشتر مسمومیت مزمن با سرب است که بیشتر کارشناسان هوای شهرها، خاک و غذا را مهم‌ترین عوامل آلودگی سرب بین جوامع می‌دانند. البته رنگ پوسته پوسته خانه‌های قدیمی هم می‌تواند عاملی برای تجمع سرب شود. در اکثر شهرهای بزرگ سرب از طریق استنشاق وارد و تقریباً همه آن جذب می‌شود.

سرب جذب شده در استخوان و دندان‌های در حال رشد انباشته می‌شود و باعث تداخل در کلسیفیه شدن طبیعی اپی‌فیزها می‌شود و در رادیوگرافی‌ها به صورت

1 - Tinnitus

فصل ۸

پاتولوژی بیماری‌های محیطی

نکته

- تشخیص مسمومیت با سرب، کم‌خونی همراه با RBC منقوط بازوفیل مشخص می‌شود.

مونوکسید کربن

این کار بی‌اثر، بی‌رنگ، بی‌طعم و بی‌بو از طریق اکسیداسیون ناقص مواد کربنی حاصل می‌شود و یکی از علل مرگ‌های ناشی از سوانح و خودکشی است. دود آگزوز خارج شده از یک دیزل در یک گاراژ در مدت ۵ دقیقه فرد را دچار اغمای کشنده می‌کند. این کشته شدن به قدری بی‌سرو صداست که فرد حتی قادر نیست تا به خودش کمک کند.

CO به عنوان یک خفه‌کننده عمومی عمل می‌کند؛ زیرا میل ترکیبی اش با هموگلوبین ۲۰۰ برابر بیشتر از میل ترکیبی O_۲ با آن است، اشباع ۶۰ تا ۷۰ درصدی هموگلوبین با CO باعث بروز بی‌هوشی و مرگ می‌شود. در بیمارانی که رنگ پوستشان روشن است، مسمومیت حاد با وجود یک رنگ آلبالویی فراگیر و مشخص‌کننده در پوست و غشای مخاطی که ناشی از کربوکسی هموگلوبین است، مشخص می‌شود. مغز قبل از مرگ خیزدار شده با تغییرات ناشی از هیپوکسی همراه است. مسمومیت مزمن هم در افرادی مثل پلیس‌های راهنمایی و رانندگی یا مکانیک‌های ماشین‌آلات صنعتی بروز می‌کند که ناشی از پایداری کربوکسی هموگلوبین است و باعث تغییرات ایسکمیک وسیع مخصوصاً در هسته عدسی ۳ می‌شود!

۱- کبد ۲- مجرای گوارشی (گاستریت و زخم معده)
 ۳- CNS (کمبود تیامین و بیماری ورنیکه- کورساکوف)
 ۴- دستگاه‌های کاردیوواسکولار (کاردیومیوپاتی احتقانی و افزایش HDL) ۵- لوزالمعده (پانکراتیت حاد).

«خطوط سرب» دیده می‌شود. این خطوط در لته‌های مجاور دندان‌ها نیز دیده می‌شود ولی به طور کلی اثرات متابولیک سرب عبارتند از: میل ترکیبی بالای سرب برای گروه‌های سولفیدریل، رقابت کلسیم در استخوان، اختلال انتقال عصبی و تکامل مغزی و آسیب کلیه‌ها. اهداف آناتومیک اصلی سمیت عبارتند از:

تغییرات خونی که باعث کاهش «هم» و جایگزینی روی به جای آهن می‌شود و به نوعی یک کم‌خونی خفیف همولیتیک میکروسیتی و هیپوکرومیک و منقوط شدن RBC دیده می‌شود.

آسیب مغزی که معمولاً در کودکان رخ می‌دهد مثل اختلالات حسی حرکتی، هوشی و روان‌شناختی شامل کاهش IQ و نیز ناپینایی و روان‌پریشی^۱ است، گرچه تغییرات آناتومیکی معمولاً مشاهده نمی‌شود. دمی‌لیناسیون ماده سفید مغزی و مخچه‌ای نیز یک عارضه بسیار شدید مسمومیت با سرب است و می‌تواند منجر به فلجی ماهیچه‌های اکستنسور مچ دست و انگشتان دست شود (این ماهیچه‌ها اول تأثیر می‌پذیرند) و باعث «افتادگی مچ دست» و ندرتا «افتادگی مچ پا» شود.

مجرای گوارشی می‌تواند متحمل «قولنج سربی» شود.

کلیه‌ها ممکن است دچار آسیب توبولی پروگزیمال و حتی فیبروز بینابینی و یافته‌های به نفع «نقرس عبوس»^۲ شود. خلاصه: حضور در رنگ‌های سرب‌دار ساختمانی، جذب عمده توسط بافت استخوانی، عوارض عصبی CNS در کودکان و PNS در بزرگسالان.

اثرات سوء: هیپرپیگمانتاسیون لته‌ها - جلوگیری از بهبود شکستگی - ایجاد آنمی همولیتیک - ایجاد افتادگی مچ دست و پا - ایجاد بیماری «نقرس سارتونین».

3 - Lenticular Nuclei

1 - Psychosis

2 - Saturnine Gout

GBS پاتولوژی

یا زیر پوستی تجویز می‌شود و اثرات آن شامل سرخوشی، توهم و آرام‌بخشی^۶ است.

عوامل آزار رسان این ماده به (۱) کنش فارماکولوژیک عامل؛ (۲) واکنش‌های رقیق کننده عامل؛ (۳) واکنش‌های افزایش حساسیت عامل و (۴) عوارض ناشی از سوزن تزریق عامل برمی‌گردد.

۱- **مرگ ناگهانی:** ناشی از مصرف بیش از حد که مکانیسم‌هایی مثل سرکوب تنفسی، آریتمی و ایست قلبی دارد.

۲- **عوارض ریوی:** شامل خیز متوسط و شدید آمبولی، آبسه و عفونت‌های فرصت طلب است.

۳- **عوارض عفونی:** که بسیار شایع اند و عمدتاً در پوست، دریچه‌های قلبی، کبد و ریه‌ها شایع‌اند. معمولاً در دریچه سه لته و به وسیله استافیلوکوک اورئوس اندوکاردیت ایجاد می‌شود. گرچه برخی قارچ‌ها، هپاتیت و ایدز هم در این معنادان پدید می‌آید.

۴- **درگیری کلیوی:** ناشایع است و معمولاً به صورت آمیلوئیدوز و گلوMERULواسکلروز کانونی به همراه پروتئین یوری و سندرم نفروتیک مشاهده می‌شود.

۵- **ماری جوانا^۷ یا «پات - Pot»** متداول‌ترین داروی غیرقانونی است که مصرف می‌شود و از برگ گیاه شاهدانه که حاوی تتراهیدروکانابینول (THC) است، ساخته می‌شود. گرچه این ماده اعتیادآور نیست، ولی عوارض جسمی معمولی را به همراه دارد.

نکته

- این ماده خاصیت دارویی دارد و می‌توان از آن در درمان فشار درونی چشم در گلوکوم و تهوع پس از شیمی درمانی استفاده کرد.

6 - Sedation

7 - Marijuana

تلفظ درست این کلمه «ماری وانا» است

۱ **کوکائین** یا به قول امروزی‌ها کراک^۱ از برگ‌های گیاه کوکا^۲ گرفته می‌شود و آلکالوئیدی است محلول در آب، ولی معمولاً در بازار با ناخالصی فروخته می‌شود و یکی از اعتیادآورترین مواد مخدر جهان است. کوکائین یک سرخوشی^۳ شدید می‌دهد، عطش شدید وابستگی روحی بسیار وحشتناک که حتی تا چندین سال ممکن است دوباره عود کند، از عوارض این ماده است.

وخیم‌ترین اثرات جانبی جسمی این ماده به صورت تقلید سمپاتیک بر دستگاه کاردیوواسکولر است و اثر خود را به روش جلوگیری از بازجذب دوپامین و اپی نفرین و رهاسازی شدید نوراپی نفرین اعمال می‌کند. تاکی کاردی^۴ و افزایش فشارخون و شاید ایسکمی میوکارد اثرات ظاهری این داروی مخدر است. علت ایسکمی تنگی عروق کرونر و افزایش تسهیل تجمع پلاکتی و تشکیل ترومبوز است. یعنی با تاکی کاردی نیاز خون قلب بالا می‌رود. ولی با تنگی عروق خون کمتری به قلب می‌رسد. سایر عوارض حاد کوکائین به شرح زیر است:

۱- تحریک سیستم سمپاتیک

۲- آریتمی‌های کشنده و انفارکتوس

۳- انفارکتوس مغزی و خونریزی انتراکرانیا

۴- رابدومیولیز (لیز شدن عضلات اسکلتی) که همراه ناراحتی کلیوی است.

گرچه مسمومیت مزمن با این دارو می‌تواند منجر به عوامل عجیبی شود: مثل سوراخ شدن تیغه بینی، کاهش ظرفیت انتشار ریوی و کاردیومیوپاتی.

۵ **هروئین:** این ماده از کوکائین نیز خطرناک‌تر است یک ماده شبه افیونی^۵ بوده که به صورت درون‌رگی

1 - Crack

2 - Cocca

3 - Euphoria

4 - Tachycardia

5 - Opioid

فصل ۸

پاتولوژی بیماری‌های محیطی

۲- سوراخ کننده.

زخم گلوله نیز شکل خاصی از زخم سوراخ شده است. پارگی^۵: يك شكاف یا کشیدگی مخرب بافتی که به وسیله اعمال نیرو با يك جسم کند ایجاد می‌شود. یکی از فراوان‌ترین علل آسیب مکانیکی تصادف وسیله نقلیه است که در اثر برخورد راننده به وسایل داخل خودرو پرت شدن راننده به بیرون و در دام افتادن سرنشینان در وسیله نقلیه در حال سوختن است.

آسیب حرارتی

سوختگی‌های حرارتی

اکثر مرگ و میر ناشی از سوختگی در کودکان دیده می‌شود. اهمیت بالینی سوختگی به عوامل مهمی همچون ۱- عمق سوختگی ۲- درصد سطح درگیر ۳- وجود آسیب داخلی در اثر استنشاق بخارهای داغ و سمی ۴- سرعت درمان بستگی دارد و بر اساس ضخامت سوختگی آن را به ۴ نوع درجه سوم و چهارم (تخریب کل درم و اپی‌درم و خرابی ضمام پوستی)، دوم (تخریب اپی‌درم و درم سطحی) و اول (فقط درگیری اپی‌تلیال) تقسیم می‌کنند. در سوختگی‌های عمیق تمام ضخامت سفید، خشک و بی‌حس می‌شود ولی سوختگی‌های جزئی خالدار و حاوی تاول بوده و دردناک است. هرگونه سوختگی بیشتر از ۵۰ درصد سطح تمام بدن کشنده است و اگر از ۲۰ درصد تجاوز کند، احتمال شوک (به علت از دست دادن آب بدن) وجود دارد. نارسایی تنفسی در بیمارانی که بخارهای سمی و محلول در چربی مثل اکسید نیترو (حاصل سوختن پلاستیک) را تنفس کردند و نیز پنومونیت دیده می‌شود. همچنین بافت سوخته محل خوبی برای

۱- پیامد کارکردی در CNS در این دارو از همه بیشتر است و عموماً حرکات هماهنگ را مختل می‌کند. ۲- ریه‌ها در صورت مصرف استنشاقی این ماده درگیر می‌شوند و معمولاً به صورت لارنژیت، برونشیت و خس خس و نشانه‌های شبیه آسم دیده می‌شود. ۳- باعث تاکی‌کاردی و افزایش فشارخون می‌شود. ۴- ممکن است باعث خرابی کروموزومی و یا جهش در سلول‌های سوماتیک و زایا شوند به همین دلیل توصیه می‌شود که از این ماده در دوران حاملگی اصلاً استفاده نشود.

آسیب به وسیله عوامل فیزیکی

این عوامل به مقوله‌های زیر تقسیم می‌شود: ضربه مکانیکی، آسیب حرارتی، آسیب الکتریکی و آسیب ناشی از پرتوها.

ضربه مکانیکی

نوع آسیب به شکل، نحوه برخورد و نوع بافت بستگی دارد. همه بافت‌های نرم معمولاً به گونه‌ای یکسان واکنش می‌دهند که شامل واکنش‌های زیر است. سائیدگی^۱: خراشیدن یا مالش که منجر به کنده شدن لایه پوستی سطحی شود.

کوفتگی^۲: یا کبودشدگی که زخمی است که به وسیله شی‌ای کند ایجاد می‌شود و باعث نشت خون به درون بافت‌ها می‌شود.

زخم برش یافته^۳: که معمولاً يك وسیله تیز ایجاد می‌شود و رگ‌های خونی به وضوح آسیب می‌بینند.

زخم سوراخ شده^۴: معمولاً به وسیله يك وسیله باریک و دراز ایجاد می‌شود و دو مدل دارد: ۱- نافذ و

1 -Abrasion

2 -Contusion

3 -Incised Wound

4 -Punctured Wound

5 -Laceration

GBS پاتولوژی

فیزیکی سلول‌ها در نتیجه تبلور آب درون و برون سلولی) و غیر مستقیم (در اثر تغییرات گردش خون مثل تنگی عروق و افزایش نفوذپذیری در «پای سنگر»^۴) تقسیم می‌شود.

آسیب‌های الکتریکی

آسیب‌های الکتریکی منجر به مرگ ناشی از جریان‌های ولتاژ پایین و خطوط فشارقوی هستند و آسیب‌های وارده معمولاً بر دو نوع هستند: ۱- سوختگی‌ها و ۲- فیبریلاسیون بطنی و توقف قلبی-تنفسی. در مقاومت‌های پایین بدن (مثل دست خیس) جریان کافی از بدن عبور کرده و باعث سوختگی می‌شود. جریان متناوب (AC) خانه‌ها باعث «چنگ زدن برگشت‌ناپذیر به سیم» می‌شود و طول زمان عبور جریان از بدن را بیشتر می‌کند و باعث سوختگی‌های بیشتری می‌شود.

نکته دیگر قرارگیری افراد در میدان‌های الکترومغناطیسی^۵ (EMF) است که به لوسمی‌ها ربط داده شده‌اند ولی مطالعات آن را تأیید نکرده‌اند، گرچه اگر این امواج شدید هم باشد، می‌تواند باعث سوختگی و نارسایی ضربان‌سازهای قلبی شود. همچنین جریان برق سبب فیبریله شدن بطن و نیز فلج عضلات تنفسی می‌شود که دلیل اصلی مرگ در برق‌گرفتگی خفگی بر اثر فلج عضلات تنفسی است.

آسیب‌های ناشی از پرتوهای یونیزه

از این پرتوها در درمان و تشخیص برخی بیماری‌ها استفاده می‌شود و علاج قطعی برخی تومورهاست؛ اما در عین حال جهش‌زا و مخرب نیز هست. دو نوع پرتو داریم (۱) امواج ECM (پروتو X و γ) (۲) ذرات باردار انرژی دار (مثل α و β ، پروتون و...) مهم‌ترین هدف، DNA سلول‌های زنده است که به دو صورت مستقیم

رشد میکروب‌هاست که مهم‌ترین آن‌ها سودوموناس آئروژینوزاست. گرچه استافیلوکوک اورئوس و کاندیدا هم می‌تواند مشکلاتی ایجاد کند. نکته پاتولوژیک دیگر این است که در سوختگی‌ها افزایش متابولیسم به همراه کاهش گرما و افزایش نیاز تغذیه‌ای مشاهده می‌شود که در درمان به این نکات باید توجه کرد.

هیپرترمیا^۱

قرارگیری طولانی مدت در دماهای بالای محیطی می‌تواند منجر به کرامپ‌های ناشی از گرما و گرم‌زدگی و... شود.

❖ قولنج‌های ناشی از گرما در اثر از دست رفتن الکترولیت‌ها از طریق تعریق ایجاد می‌شود، مثلاً در هنگام ورزش شدید.

❖ از حال رفتگی گرمایی شایع‌ترین سندرم هیپرترمیاست که ناشی از ناتوانی دستگاه قلبی-رگی در جبران کاهش حجم خون ناشی از کاهش حجم آب است. گرم‌زدگی^۲ در هنگام ناتوانی دستگاه تنظیم حرارت بدن و بالا رفتن دمای مرکزی تا ۴۴/۴ درجه سانتی‌گراد (یا ۴۵ درجه سانتی‌گراد) است که ۵۰ درصد بیماران می‌میرند. مکانیسم‌های آن عبارتند از: گشادی رگی نکرورز ماهیچه میوکارد، آریتمی و DIC.

هیپوترمیا^۳

قرارگیری طولانی مدت در دمای پایین را گویند. رطوبت بالا در سرما و یا گشادشدگی سطحی در نتیجه مصرف الکل و کاهش دما تا ۳۲ درجه سانتی‌گراد باعث از دست رفتن هوشیاری می‌شود و به دنبال آن برادی‌کاردی و فیبریلاسیون دهلیزی در دمای پایین‌تر رخ می‌دهد. اثرات مخرب سرما به دو بخش مستقیم (جابه‌جایی

1 -Hyperthermia

2 -Heat Stroke

3 -Hypothermia

4 - Trench Foot

5 - Electro Magnetic Field

فصل ۸

پاتولوژی بیماری‌های محیطی

پوستی و مخاطی بسیار آسیب‌پذیرند.

۳- آسیب‌های مختلف بر بسیاری از پرتوها نشانه‌های متفاوت و پیچیده‌ای دارد.

۴- میزان تابش اثر بیولوژیک را می‌تواند تغییر دهد، مثلاً دوز تشخیصی کمتر از دوز درمانی و کمتر از دوز آسیب رسان است.

۵- انرژی تابشی باعث ایجاد اکسیژن رادیکالی می‌شود که می‌تواند درمان را موفق‌تر و با آسیب را بدتر کند.

۶- اندازه میدان تماس با پرتو تأثیر زیادی بر پیامد آن دارد.

۷- در مقدارهای اندک پرتو می‌تواند باعث بروز ژن‌های خاموش یا جهش یافته شود، مثل پرتو آنکوژن‌های MYC.

• اثر در سطح مولکولی: در DNA باعث ایجاد دیم‌های پیریمیدین، اتصالات متقاطع و شکستگی‌های مختلف و نوآرایی‌های خطرناک می‌شود و ممکن است باعث ایجاد آنکوژن‌هایی شود.

• در سطح سلولی: تورم هسته‌ای و تراکم کروماتین، آپوپتوز و ایجاد سلول‌های غول‌آسا و چند هسته‌ای و یا پیکنوز هسته از علائم پرتودهی شدید سلولی است. تورم میتوکندری‌ها و میتوزهای بدشکل نیز از علائم دیگر هستند.

• در سطح میکروسکوپ نوری: تغییر رنگی، فیبروز، گشادشدگی، ترومبوز، تورم آندوتلیال‌ها و پارگی آنها، افزایش کلانژین‌بینایی و بروز جوشگاه و انقباضات بافتی.

برخی از اعضا به پرتو خیلی حساس هستند که عبارتند از: دستگاه‌های خونساز و لنفوئید که باعث کم‌خونی و تخریب سلول‌های ایمنی و کاهش سلول‌های WBC می‌شود، خرابی ایمنی بعد از چند روز ولی کم‌خونی بعد از چند ماه ظاهر می‌شود چون خود RBCها به پرتو مقاوم هستند. مخاط‌ها، پوست و ریه اعضای دیگر حساس هستند ولی خطرناک‌ترین ارگان‌ها گوناها هستند که می‌تواند به نسل بعد منتقل شود و عواقب بسیار وحشتناکی خواهد داشت مثل اثراتی که هنوز در چرنوبیل

(شکستن) و غیرمستقیم (هیدرولیز و رادیولیز آب و ایجاد پیوندها و شکست‌های غیرعادی در DNA و پروتئین‌ها) برخی از اصطلاحات برای بیان مقدار تابش در زیر شرح داده شده است:

• رونتگن (R): واحدی از پرتو که حجم خاصی از هوا را یونیزه می‌کند.

• راد و گری (Gy, Rad): انرژی جذب شده به‌وسیله بافت هدف ناشی از پرتو است.

• رم (Rem): مقدار پرتو که اثر بیولوژیکی معادل یک راد پرتو است.

• کوری (Ci): تعداد تلاشی‌های یک ماده رادیواکتیو خود به خود متلاشی شونده در هر ثانیه. برای اندازه‌گیری اثرات بیولوژیک در پزشکی از دو اصطلاح زیر استفاده می‌شود.

• انتقال انرژی خطی^۱ (LET): از دست رفتن انرژی به ازای واحد مسافت طی شده بر حسب الکترون ولت در میکرومتر که هر چه بزرگ‌تر باشد، این مقدار بیشتر است. مثلاً LET امواج α بیشتر از β و آنهم بیشتر از γ است. به همین دلیل میزان نفوذ دقیقاً عکس این است.

• تأثیر نسبی بیولوژیک^۲ (RBE): نسبت بین LETهای پرتوها با پرتوی γ کوبالت یا X. اثرات زیست‌شناختی پرتوها به ۷ عامل زیر بستگی دارد.

۱- خصوصیات فیزیکی پرتو که در بالا شرح داده شده است.

۲- سرعت تقسیم سلول‌هایی که در معرض پرتو هستند، زیرا DNA معمولاً در زمان میتوز آسیب می‌بیند نه در زمان خاموشی.

بنابراین سلول‌هایی مثل RBC مقاوم به پرتو و سلول‌های

1 - Disintegrations

2 - Linear Energy Transfer

3 - Relative Biologic Effectiveness

GBS پاتولوژی

❖ سوء جذب‌های ژنتیکی و تغذیه کامل غیر خوراکی از عوامل ناشایع‌اند.

سوء تغذیه پروتئین انرژی^۱ (PEM)

بیماری کشنده‌ای است که دارای یک طیف گسترده است و در انتهای طیف «کواشیورکور» و «ماراسموس» دیده می‌شود. برای درک مطلب بهتر است توجه کنیم که دو نوع پروتئین داریم: ۱- پروتئین بدنی یا سوماتیک (ماهیه‌های ...) و ۲- پروتئین احشایی (مثل پروتئین‌های خونی و کبدی). تشخیص PEM‌های ساده، راحت است که با ارزیابی و مقایسه وزن برای قد بر اساس جداول مخصوص است، فراوان‌ترین قربانیان در جهان، کودکان هستند. هنگامی که وزن کودک ۶۰ درصد استاندارد برای یک قد و جنس خاص باشد، می‌گویند کودک مبتلا به ماراسموس است. کندی رشدی و از دست رفتن ماهیه‌های اسکلتی از مهم‌ترین علائم این بیماری است. با این حال سطح آلبومین طبیعی است. چربی‌های زیر پوستی از دست رفته و اندام‌ها کوچک می‌شود و به نظر می‌آید سر بزرگتر شده است.

کواشیورکور بدتر از ماراسموس است و هنگامی رخ می‌دهد که محرومیت از پروتئین بیشتر از کاهش کالری تام باشد و ناشی از تغذیه انحصاری با کربوهیدرات‌ها و زود از شیر گرفتن کودکان است. در این بیمار هیپوآلبومینمی وجود دارد خیز شدید و از دست رفتن وزن حقیقی بدن نشانه اصلی این بیماری است؛ گرچه وزن کودک به علت احتباس آب در شکم حدود ۸۰ درصد وزن نرمال است. هیپرپیگمانتاسیون، کبد چرب، موی پرچی و لخت شدن آن و بی‌قراری از علائم دیگر آن است. گرچه این بیماری با ماراسموس همپوشانی‌های زیادی دارد.

روده کوچک، مغز استخوان و سایر سلول‌های ترمیم شونده و تقسیم شونده در معرض خرابی خواهند بود.

یا هیروشیما دیده می‌شود. سرطان‌های عضوی مثل سرطان ریه و ... نیز در اثر پرتوهای مثل رادون (ناشی از پرتوهای اورانیوم) اجتناب‌ناپذیر است. در پرتودهی تمام بدن باید میزان، مدنظر قرار بگیرد. میزان ۱۰ rad معمولاً اثری ندارد ولی قرارگیری کل بدن در معرض ۱۰۰ rad می‌تواند باعث اسهال، سرگیجه و ... غیره شود. معمولاً اثرات مخرب از ۲۰۰ rad شروع و در ۷۰۰ rad بدون مراقبت‌های پزشکی، مرگ حتمی است. همچنین بافت‌هایی که میزان تقسیم کمتری دارند و یا اصلاً ندارند در برابر یونیزاسیون مقاوم‌ترند مثل نورون.

بیماری‌های تغذیه‌ای

یک رژیم غذایی کافی شامل موارد زیر است:

۱) انرژی کافی^۲ اسیدآمینها و اسیدچربی‌های ضروری و غیراساسی و ۳) ویتامین‌ها و مواد معدنی مورد نیاز بدن. دو نوع سوء تغذیه داریم: اولیه که شامل کمبود یکی از این مواد است و ثانویه که ناشی از اختلال جذب و متابولیسم بدن است. معمولاً بی‌اطلاعی و بیماری‌ها و فقر مهم‌ترین عوامل سوءتغذیه است و البته چندین عامل دیگر هم دارد.

❖ بی‌اطلاعی و فقر که مهم‌ترین عامل فقر غذایی هستند.

❖ الکلیسم مزمن که معمولاً دچار کمبودهای ویتامینی و آسیب‌های کبدی برگشت‌ناپذیر می‌شود. ❖ بیماری‌های حاد مزمن که BMR^۱ را افزایش داده و باعث کمبود تغذیه‌ای می‌شود.

❖ محدودیت خود تحمیل شده مثل بی‌اشتهایی عصبی^۲ و پراشتهایی عصبی^۳ برای تناسب اندام.

1 - Basal Metabolic Rate

2 - Anorexia Nervosa

3 - Bulimia Nervosa

4 - Protein-Energy Malnutrition

فصل ۸

پاتولوژی بیماری‌های محیطی

- ماراسموس کاهش پروتئین سوماتیک
- کواشیورکور کاهش پروتئین احشایی

نکته

- کاشکسی‌های ناشی از سرطان در کشورهای پیشرفته هم می‌توانند همین علایم را بروز دهد.
- کبد چرب يك اندکس مناسب برای تشخیص بیماران کواشیورکوری از ماراسموسی‌هاست که مشخصه کواشیورکوراست.

بی‌اشتهایی عصبی و پراشتهایی

بی‌اشتهایی عصبی عبارت است از گرسنگی خودالقا شده که منجر به کاهش وزن می‌شود. پراشتهایی شامل خوردن افراطی غذا و سپس ایجاد استفراغ برای خروج غذا و جلوگیری از چاق شدن است. علایم وخیم این کارها عبارتند از: آمنوره ناشی از کاهش هورمون‌های جنسی و کاهش هورمون‌های تیروئیدی است و عواقبی مثل عدم تحمل سرما، برادی کاردی، یبوست، کاهش سطح استروژن، پوکی استخوان، اختلالات الکترولیتی از جمله هیپوکالمی، آسپیراسیون ریوی و پارگی مری و معده از سایر عوارض بولیمیا نروزا است.

کمبود ویتامین‌ها

ویتامین A

رتینول مهم‌ترین شکل ویتامین A است و صنایع غذایی مهم ویتامین A حیوانی است، مثل جگر و روغن ماهی گرچه سبزی‌های تیره مثل اسفناج و هویج هم می‌توانند این ویتامین را ذخیره کنند. ذخایر این ویتامین عمدتاً در کبد است که معمولاً در فضاهاى Ito است و برای محرومیت ۶ ماهه کفایت می‌کند. این ویتامین در

بینایی در نور کم، فعال کردن نمای سلول‌های تخصص یافته سلول‌های اپی‌تلیال موکوسی و افزایش ایمنی در برابر عفونت‌ها مخصوصاً سرخک کودکان نقش مهمی ایفا می‌کند.

در حالت‌های کمبود ویتامین A ابتدا کمبودهای بینایی ظاهر می‌شود که مهم‌ترین آن شب‌کورگی است. علایم دیگر شامل زروفتالمی (خشکی چشم) و پیدایش لکه‌های کوچک کدر (بیتو)^۱ و در نهایت تخریب قرنیه (کراتومالاسی)^۲ و کوری کامل است. گرچه متاپلازی سنگفرشی اپی‌تلیوم‌های هوایی و مجاری ادراری نیز در حالت‌های شدید کمبود رخ می‌دهد و باعث ایجاد انسداد، سنگ کلیه و جایگزینی عفونت می‌شود. کمبود ایمنی نیز در عفونت‌هایی مثل سرخک، پنومونی و اسهال عفونی نقش اصلی را دارد مسمومیت ویتامین A یا هیپرویتامینوز A حاد باعث سردرد، استفراغ، بهت و خیز پای و مسمومیت مزمن باعث کاهش وزن، تهوع و استفراغ می‌شود. در زمان بارداری از مصرف رتینوئیدهای صنعتی برای رفع آکنه باید اجتناب شود.

ویتامین D

مهم‌ترین شکل آن ۱ و ۲۵ دی هیدروکسی کوله‌کلسی فرول است $2D(OH)1,25$ که از نظر بیولوژیک فعال و به عنوان یک هورمون استروئیدی تلقی می‌شود. گیرنده این ویتامین در اکثر سلول‌های هسته‌دار وجود دارد و مهم‌ترین عملکرد آن حفظ سطوح پلاسمایی طبیعی کلسیم و فسفر در روده به استخوان و کلیه‌هاست. منبع اصلی ویتامین D نیز سنتز درون زاد در پوست از طریق فوتوشیمی است. راشیتیس (یا همان ریکتز)^۳ و استئومالاسی به ترتیب در کودکان در حالت رشد و بزرگسالان از نتایج کمبود

- 1 - Bitots Spots
- 2 - Keratomalacia
- 3 - Rickets

GBS پاتولوژی

ویتامین C

کمبود این ویتامین محلول در آب منجر به پیدایش اسکوروی^۲ که به صورت خونریزی و نقص در التیام زخم و بیماری استخوانی کودکان مشخص می‌شود. این ویتامین در شیر، جگر، ماهی و همه مرکبات موجود است. در هر گونه رژیم غذایی این ویتامین به اندازه کافی به بدن خواهد رسید. مهم‌ترین کارکرد این ویتامین نقش کوفاکتوری برای آنزیم‌ها پوریل و لیزیل هیدروکسیلاز از پیش‌سازهایش در پرو-کلاژن است. مشخص است در اثر کاهش این ویتامین، بیماری‌هایی ظهور می‌کنند که به نقص کلاژن مربوط می‌شوند مثل نقص استخوان، ترمیم زخم‌ها و خونریزی‌های زیرجلدی و بیرونی پورپورا و کبودی اغلب در پوست و مخاط لثه دیده می‌شود و گاهی منجر به هماتوم‌های گسترده زیرپوستی و خونریزی به درون فضای مفصلی می‌شود. تغییرات استخوانی معمولاً منحصر به کودکان در حال رشد است، زیرا بستر استئوئید به وسیله استئوبلاست‌ها به صورت ناکافی وجود دارد. کم‌خونی نیز شایع است.

مسمومیت با ویتامین C معمولاً رخ نمی‌دهد چون مقادیر اضافه به سرعت از ادرار دفع می‌شود ولی گاهی اوقات سبب اوریکوزوری (خروج اوریک اسید از طریق ادرار) و افزایش بار آهن می‌شود.

نکته

- اثر ضدسرماخوردگی و آبریزش بینی ویتامین C به علت خاصیت ضعیف آنتی‌هیستامینی این ویتامین است.

ویتامین D است. مثلاً به علت نگرفتن نور خورشید که مهم‌ترین عامل کمبود این ویتامین است، هر دوی این بیماری‌ها نتیجه «ایجاد مازاد بستر که مواد معدنی قرار است روی آن ته نشین شوند، ولی نشده‌اند» در راشیتیزم، توالی زیر اتفاق می‌افتد: ۱- رشد بیش از حد غضروف اپی‌فیزی در اثر کلسیفیکاسیون ناکافی؛ ۲- باقی مانده توده‌های مالفورم^۱ به شکل غضروفی؛ ۳- رسوب استئوئید روی غضروف با کمبود مواد معدنی؛ ۴- از هم گسیختگی منظم غضروف به وسیله بستر استئوئید همراه با بزرگی پیوستگاه استخوانی-غضروفی؛ ۵- رشد غیرطبیعی و زیاد رگ‌های فیبروبلاست‌ها به صورت آشفته؛ عاز شکل افتادگی استخوان‌بندی به علت کاهش منحنی استخوانی‌های جوان. علائم ظاهری این بیماری عبارتند از: تاب داده شدگی استخوان آهیانه‌ای و مسطح شدن پس سری، نمای «تسبیح دنده‌ای» و نرمی دنده‌ها، لوردوز کمری و خمیده شدن ساق پا. ایجاد «ناودان هریسون» در محل اتصال دیافراگم تابلوی بالینی را کامل می‌کند.

نکته

- پوکی استخوان ناشی از کاهش تولید استئوئید یعنی بستر پروتئینی استخوان است و ویتامین D نیز جهت پیشگیری از کانی‌زدایی استخوان‌ها و جلوگیری از پوکی استخوان خانوادگی که مربوط به ویتامین D است، مؤثر است.

مسمومیت فقط در اثر خوردن تعداد زیادی قرص ویتامین D عارض می‌شود و بسیار سمی است و در شکل کلسیفیکاسیون‌های متاستاتیک (فصل ۱) در بافت نرم تظاهر می‌یابد.

2 -Scurvy

1 -Malformed

فصل ۸

پاتولوژی بیماری‌های محیطی

نکته

• چاقی مرکزی (تجمع چربی در حفره شکم) خطرناک‌تر از چاقی محیطی و زیرپوستی است که در شکم و باسن ذخیره می‌شود. این نکته را هم بدانید که چاقی در اثر اختلال تعادل انرژی بدن حاصل می‌شود. گرچه اثرات اصلی این تنظیمات به‌وسیله هورمون‌ها و فعالیت بدنی است ولی چند ژن چاقی هم کشف شده است که اصلی‌ترین آن ژن Ob و محصول آن پروتئین لپتین است. این پروتئین از آدیپوسیت‌ها ترشح می‌شود و به‌وسیله یک مکانیسم آشاری سیتوکینی باعث تحریک هیپوتالاموس می‌شود و تولید MSH و α CART (که ضد اشتها هستند) را تحریک و سنتز AgRP-NPY (که اشتها آور هستند) را مهار می‌کند. لپتین با این مکانیسم میزان دریافت انرژی (یا به قول معروف همان اشتها) را تنظیم می‌کند و مصرف انرژی را نیز کنترل می‌کند. فراوانی لپتین سبب افزایش فعالیت جسمی گرما و مصرف انرژی می‌شود.

چاقی

برطبق تعریف، چاقی عبارت است از: یک حالت افزایش وزن بدن به علت انباشت بافت چربی. چاقی همبستگی زیادی با برخی بیماری‌های مزمن مثل پرفشاری خون، دیابت و غیره دارد. از طریق علمی، چاقی این‌گونه مشخص می‌شود:

BMI یا شاخص توده بدنی که از رابطه زیر محاسبه می‌شود.
معمولاً BMI طبیعی بین ۱۷.۵-۲۵ در نظر گرفته می‌شود.

نکته

- سیگار کشیدن اشتها را کم و در نتیجه BMI را کاهش می‌دهد.

اندازه‌گیری ضخامت چین‌های پوستی

محیط قسمت‌های مختلف بدن به ویژه نسبت محیط دور کمر به دور هیپ (ران)

چاقی مرکزی خطر بروز تعدادی از بیماری‌ها مثل دیابت، هیپرتری گلیسریدمی، کلسترول با HDL پایین و احتمالاً بیماری‌های کرونر را افزایش می‌دهد. همچنین چاقی زمینه «استئوآرتریت» را فراهم می‌کند. کله‌لپتیز^۲ (سنگ کیسه صفرا) در افراد چاق شش برابر شایع‌تر از افراد لاغر است و عمدتاً به افزایش کلسترول تام بدن مربوط می‌شود.

لپتین ترشح نوراپی نفرین را تحریک و با نشست روی گیرنده‌های β چربی‌ها (آدیپوسیت‌ها) باعث هیدرولیز اسیدهای چرب و آزاد شدن انرژی می‌شود. این پدیده‌ها را در موش‌هایی که گیرنده لپتین مهار شده و منجر به چاقی شده‌اند، مشاهده شده است.

اما به طور کلی نسبت دادن چاقی فقط به ژنتیک انصاف نیست. نحوه خوردن، نوع تغذیه، تحرک، ورزش، مکان سکونت و خیلی از عوامل دیگر نیز در این مسئله نقش دارند.

2 - Cholelithiasis

1 - Body Mass Index

GBS پاتولوژی

رژیم غذایی و سرطان

از نظر انکوژنی سه جنبه رژیم غذایی مورد توجه است (۱) سرطان زاهای برونزاد در غذا ؛ (۲) ساخته شدن انکوژن درونزاد از مواد غذایی و (۳) فقدان احتمالی محافظت در برابر سرطان در مورد اول برخی مواد مثل آفلاتوکسین و شیرین کننده‌های مصنوعی مثل ساکارین در سرطان مثانه دخیل دانسته شده است. در مورد دوم موادی مثل نیتروز آمین و نیتروز آمید که در اثر متابولیسم بدن از نیتريت سدیم که به عنوان نگهدارنده‌های غذایی در سوسیس و کالباس به وجود می‌آید، نیترات‌های طبیعی در سبزی‌های متداول خوراکی بسیار اهمیت دارند. در مورد سوم نیز مصرف زیاد چربی‌های حیوانی و کاهش مصرف فیبرها (سلولز) باعث رشد باکتری‌های میکروآئروفیل شده و در اثر متابولیزه کردن اسیدهای صفراوی مواد کارسینوژن و آنکوژن تولید می‌کند یا همان طور که می‌دانید ویتامین‌های A، B و C به همراه سلنیوم، به علت خاصیت ضد اکسیداتیو می‌توانند محافظت کننده در برابر سرطان باشند.

سندرم هیپوونتیلاسیون مجموعه‌ای از ناهنجاری‌های تنفسی در افراد بسیار چاق است و سندرم پیکویکی^۱ نامیده می‌شود و اکثراً با پر خوابی در طول روز و شب پلی‌سیتی و نارسایی قلب راست مرتبط است.

رژیم غذایی و بیماری‌های عمومی

ترکیب رژیم غذایی سهم مهمی در ایجاد برخی بیماری‌ها دارد و در حال حاضر مهم‌ترین آن «آترواسکلروز» است. کاهش مصرف کلسترول و چربی‌های غیراشباع حیوانی می‌تواند کلسترول را کاهش و جلوی بیماری‌های قلبی را بگیرد. روغن‌های نباتی (مثل روغن ذرت) و روغن ماهی حاوی اسید چرب اشباع نشده است و منابع خوبی برای کاهش کلسترول خون است. محدود کردن دریافت سدیم بر کاهش فشارخون و فیبرهای رژیم غذایی با افزایش حجم مدفوع بر عدم دیورتیکولوز تأثیر دارند.

1 – Pickwikian syndrome

فصل ۸

پاتولوژی بیماری‌های محیطی

پرسش‌های فصل ۸

۵- flaky paint از علائم کدام نوع سوء تغذیه زیر است؟

- الف) ماراسموس
ب) کواشیورکور
ج) بی‌اشتهایی عصبی
د) بولیمیا

۶- یافته Basophilic Stippling در گلبول قرمز،

مشخصه‌ی کدام عارضه است؟

- الف) مسمومیت با سرب
ب) الکلیسم مزمن
ج) اعتیاد به کوکائین
د) کمبود ویتامین B

۷- در بررسی لام خون محیطی مرد ۲۳ ساله نقاط بنفش در

گلبول‌های قرمز دیده می‌شود (Basophilic Stippling)

این یافته با مسمومیت کدام ماده مطابقت دارد؟

- الف) هروئین
ب) منواکسید کربن (CO)
ج) الکل
د) سرب

۸- چاقی خطر ابتلا به کدام سرطان را افزایش می‌دهد؟

- الف) ریه
ب) آندومتر
ج) معده
د) استخوان

۹- بیماری با آنمی، درد شکمی و اختلالات عصبی و

نوروپاتی محیطی مراجعه کرده است. بررسی خون محیطی

basophilic stippling و رادیولوژی از مچ دست افزایش

دانسیتیه ناحیه اپی‌فیزی را نشان می‌دهد. محتمل‌ترین

تشخیص مسمومیت با کدام یک از فلزات زیر است؟

- الف) کادمیوم
ب) جیوه
ج) آرسنیک
د) سرب

۱- دیدن کدام یک از موارد زیر در بیماران مبتلا به کمبود ویتامین A محتمل‌تر است؟

- الف) Increased bone resorption
ب) Malabsorption
ج) Hyper keratinization of epidermis
د) Dry mouth

۲- کدام یک از تغییرات مرفولوژیک زیر با احتمال کمتری در بیماری کواشیورکور دیده می‌شود؟

- الف) هیپوپلازی مغز استخوان
ب) آتروفی بافت‌های لنفاوی
ج) آتروفی مخاط روده باریک
د) سیروز کبد

۳- در ارتباط عوامل مکانیکی و ضایعات ایجاد شده کدامیک از زوج عبارات‌های زیر صحیح است؟

- الف) Laceration : ضایعه در اثر جسم برنده تیز
ب) Abrasion : زخم در اثر گلوله

ج) Contusion : پارگی طحال در اثر چاقو خوردگی

د) Puncture wound : لشدگی سطحی پوست در

برخورد با جسم سنگین

۴- تمام تظاهرات چشمی زیر در کمبود ویتامین A دیده می‌شود. بجز:

- الف) Keratomalasia
ب) Corneal ulcer
ج) Bitot spots
د) Keratoconus

GBS پاتولوژی

پاسخنامه فصل ۸

سؤال	گزینه	سؤال	گزینه
۱	ج	۶	الف
۲	د	۷	د
۳	الف	۸	ب
۴	د	۹	د
۵	ب		

فصل ۹

بیماری‌های عفونی

پریون‌ها

از يك پروتئين تغيير یافته ميزبان تشكيل شده‌اند و فاقد DNA و RNA هستند. پریون‌ها سبب بروز انسفالوپاتی‌های اسفنجی شکل از قبیل کورو و کروتزفلد جاکوب می‌شوند. پریون‌ها نسبت به پروتئازها مقاومند درحالی که پروتئین‌های طبیعی نسبت به پروتئاز حساس هستند.

ویروس‌ها

عوامل درون سلولی اجباری هستند که برای همانندسازی خود به دستگاه متابولیک ميزبان وابسته هستند. يك ویروس فقط يك نوع اسید نوکلئیک دارد. برخی ویروس‌ها منجر به بیماری حاد می‌شوند مثل آنفلوآنزا اما برخی ویروس‌ها تا سال‌ها در بدن باقی مانده (مثل هپاتیت B) و یا به شکل غیر عفونت‌زا و نهفته زنده می‌مانند (مثل هریس ویروس). گاهی گونه‌های مختلف ویروس‌ها می‌توانند ویژگی‌های پاتولوژیک یکسانی را ایجاد کنند و یا يك ویروس واحد می‌تواند بر حسب مقاومت و سن ميزبان تظاهرات بالینی متفاوتی ایجاد کند.

با وجود پیشرفت بهداشت و پیدایش آنتی‌بیوتیک‌های مختلف و واکسیناسیون گسترده، عوامل عفونت‌زا همچنان از علل مهم بیماری در دنیای امروز به حساب می‌آیند. پیشرفت‌های مهم در زمینه برخی بیماری‌های عفونی، از جمله ریشه‌کن کردن آبله، با پیدایش عوامل نو ظهور مثل ویروس نقص ایمنی انسان^۱ و ایجاد مقاومت دارویی در عوامل عفونی جایگزین شده و امروز همچنان بیماری‌های عفونی از دغدغه‌های پزشکان و بیماران به حساب می‌آیند.

انواع عوامل عفونی

اندازه ارگانسیم‌های بیماری‌زا از پولیوویروس ۲۰ نانومتری تا کرم نواری تنیاسازیناتای ۱۰ متری متغیر است. عوامل عفونی عبارتند از: پریون‌ها، ویروس‌ها، باکتریوفازها، پلاسمیدها و ترانسپوزون‌ها، باکتری‌ها، کلامیدیاها، ریکتزیاها، مایکوپلاسما، قارچ‌ها، تک‌یاخته‌ها، کرم‌ها و بندپایان.

1 - Human Immunodeficiency Virus (HIV)

GBS پاتولوژی

کلامیدیا، ریکتزیا و مایکوپلاسما

کلامیدیاها و ریکتزیاها عوامل درون سلولی اجباری هستند که به ترتیب در فاگوزوم‌های سلول‌های اپی تلیال و در سیتوپلاسم یاخته‌های اندوتلیال همانند سازی می‌کنند. کلامیدیا تراکوماتیس علت عفونی عمده عقیمی زنان و کوری است. ریکتزیاها با ناقلین بندپا از جمله شیش، کک و مایت انتقال می‌یابند و از طریق آسیب رساندن به اندوتلیوم باعث بروز واسکولیت خونریزی دهنده می‌شوند که اغلب به صورت بشورات جلدی قابل مشاهده است. مایکوپلاسما و اوره‌آ پلاسما ریزترین ارگاناسم‌هایی هستند که قادرند به طور آزاد زندگی کنند. مایکوپلاسما به سطح سلول‌های اپی تلیال موجود در راه‌های هوایی متصل شده و باعث یک پنومونی آتیبیک می‌شود که با ارتشاح لنفوسیت و پلاسما سل مشخص می‌شود. اوره‌آ پلاسما باعث بروز اورتریت غیر گنوکوکی می‌شود.

قارچ‌ها

قارچ‌ها در غشای سلولی خود دارای ارگوسترول هستند که معادل کلسترول در غشای سلولی جانوران است. برخی اشکال مخمری، هاگ تولید می‌کنند که در برابر شرایط نامساعد محیطی مقاومت در حالی که هیف‌ها^۲، کونیدی^۳ ایجاد می‌کنند. برخی قارچ‌ها محدود به لایه‌های سطحی پوست آدمی هستند، سایر درماتوفیت‌ها به تنه موها یا ناخن‌ها آسیب می‌رسانند. عفونت‌های قارچی عمقی می‌توانند به طور عمومی گسترش یابند تا اندام‌های حیاتی را در میزبان‌های دچار کمبود ایمنی تخریب کنند اما در میزبان‌هایی که از سایر جهات طبیعی هستند خودبه‌خود بهبود یافته یا بهبود نیافته باقی می‌مانند. قارچ‌های فرصت طلب که در تمام دنیا وجود دارند تنها در افراد دچار سرکوب ایمنی منجر به بروز عفونت‌هایی می‌شوند که جان بیمار را تهدید می‌کند.

ویروس‌ها به بهترین وجه با میکروسکوپ الکترونی مشاهده می‌شوند. در زیر میکروسکوپ بعضی از آنها کروی به نظر می‌رسند و برخی استوانه‌ای. برخی ذرات ویروسی در درون سلول‌ها اجسامی موسوم به اجسام انکلوژیونی^۱ تشکیل می‌دهند. سلول‌های آلوده به سیتومگالوویروس بزرگ شده و نشان دهنده یک انکلوژیون هسته‌ای بزرگ ائوزینوفیلیک و انکلوژیون‌های سیتوپلاسمی کوچک‌تر بازوفیلیک هستند. ویروس‌های آبله و هاری و هرپس هر یک انکلوژیون‌های مشخصی دارند. ویروس ایشیتین‌بار و ویروس HIV فاقد انکلوژیون هستند.

باکتری‌ها، پلاسمید و ترانسپوزون

اینها عوامل ژنتیکی متحرکی هستند که باکتری‌ها را آلوده کرده و از طریق کد کردن عوامل بیماری‌زایی مثل سموم و آنزیم‌هایی برای مقاومت دارویی باعث بیماری‌های انسانی می‌شوند.

باکتری‌ها

سلول‌های پروکاریوتی و فاقد هسته و شبکه اندوپلاسمی هستند. در بدن یک فرد سالم تعداد زیادی باکتری تحت عنوان فلور نرمال زندگی می‌کنند. باکتری‌های کلونیزه کننده پوست عبارتند از: استافیلوکوک اپیدرمیدیس، کورینه باکتریوم‌ها و پرپیونی باکتریوم آگنه. باکتری‌های هوازی و بی‌هوازی مثل استرپتوکوک موتانس موجب تولید پلاک دندان و نهایتا پوسیدگی دندان می‌شوند. در کولون بیش از ۹۹۷٪ از باکتری‌ها شامل گونه‌های باکترئوئید بی‌هوازی هستند. بسیاری از باکتری‌ها برون سلولی هستند. باکتری‌های درون سلولی اختیاری مثل مایکوباکتریوم‌ها می‌توانند چه در بیرون و چه در درون یاخته‌های میزبان زنده بمانند.

2 - Hyphae

3 - Conidium

1 - Inclusion body

انگل‌های خارجی

عبارتند از حشرات و عنکبوتیان. بندپایان ممکن است باعث خارش یا خراشیدگی شوند. آنها می‌توانند ناقلینی برای سایر بیماری‌های زنده‌ای که ضایعات پوستی ایجاد می‌کنند، باشند. پدیکولوز و گال از جمله بیماری‌هایی هستند که به ترتیب مستقیماً به وسیله شپش و مایت ایجاد می‌شوند.

موانع میزبان در برابر عفونت و چگونگی شکستن سدها

نخستین موانع عبارتند از: پوست و سطوح مخاطی و ترشحات آنها. با این حال برخی عوامل عفونت را قادرند بر این موانع فائق آیند. عفونت‌های مجاری تنفسی، گوارشی و ادراری - تناسلی در افراد سالم رخ داده و به وسیله ارگانیسم‌های نسبتاً بیماری‌زایی که قادر به آسیب رساندن به موانع دست نخورده اپی تلیال هستند، ایجاد می‌شوند.

پوست

بر روی پوست ارگانیسم‌های فرصت طلب مثل استافیلوکوک اپیدرمیدیس و کاندیدا آلبیکنس زندگی می‌کنند لایه متراکم و کراتینه‌ای خارجی پوست که حاوی میکروب‌هاست دائماً ریزش دارد. PH پایین و وجود اسیدهای چرب رشد میکروب‌ها را مهار می‌کند. عفونت‌های سطحی لایه شاخی اپی درم به وسیله استافیلوکوک طلایی (زرد زخم) یا به وسیله قارچ‌ها، با گرما و رطوبت تشدید می‌شوند.

لاروهای شیش‌وزما (سرکر) با رها سازی آنزیم‌های کلاژناز و الاستاز به درون پوست سالم شناگران نفوذ می‌کنند. کاتترهای درون وریدی باعث باکتری‌می با استافیلوکوک‌ها و یا میکروب‌های گرم منفی می‌شوند.

7 - Impetigo

همچنین در مبتلایان به ایدز احتمال دچار شدن به پنوموسیستیس ژیروسی بالا است.

تك باخته‌ها

یوکاریوت و تك سلولی هستند. شایع‌ترین تك باخته‌های روده‌ای عبارتند از: انتامو با هیستولیتیکا^۱ و ژیا ردیا لامبلیا^۲ که ۲ شکل دارند: ۱- تروفوزوئیت‌های متحرک که به اپی تلیوم تهاجم می‌کنند ۲- کیست‌های غیر متحرک با دیواره کیتینی که به اسید معده مقاومت و عفونت را هستند. تریپانوزوم بروسی^۳ در پلاسما، پلاسمودیوم‌ها در گلبول‌های قرمز و لشمانیایا در ماکروفاژها سکونت دارند و به وسیله ناقلین حشره‌ای منتقل می‌شوند.

کرم‌ها

چند سلولی و پیچیده هستند. انسان ممکن است کرم‌های بالغ (مثل آسکاریس)، اشکال نارس (مثل توکسوکارا کانیس^۴) و یا اشکال لاروی غیر جنسی (مثل اکینو کوک^۵) را در خود داشته باشد.

در افراد مبتلا به سرکوب ایمنی استروئیدوئیدس^۶ باعث خودآلوده‌سازی شدید می‌شود. در مورد کرم‌ها بیماری اغلب به وسیله پاسخ‌های التهابی به تخم‌ها ایجاد می‌شود تا به کرم‌های بالغ، و شدت بیماری متناسب با تعداد ارگانیسم‌هایی است که میزبان را آلوده کرده‌اند.

• سستودها (کرم‌های نواری) ← دستگاه گوارشی ندارند.

• نماتودها (کرم‌های لوله‌ای)

• ترماتودها (کرم‌های برگ‌گی شکل)

- 1 - Entamoeba histolytica
- 2 - Giardia lamblia
- 3 - Trypanosoma brucei
- 4 - Toxo cara canis
- 5 - Echinococcus
- 6 - Strongyloides

GBS پاتولوژی

با گریز از بیگانه خواری ماکروفاژ منجر به عفونت تنفسی می‌شود. وقتی که ایمنی سلولی ضعیف باشد، قارچ‌های فرصت طلب ریه را دچار عفونت می‌کنند. همچنین برخی پاتوژن‌ها توکسین‌هایی را آزاد می‌کنند که خاصیت فلج کردن مژک‌ها را دارد، مانند هموفیلوس آنفلوانزا و مایکوپلاسما پنومونیه دارد.

مجرای گوارشی

اغلب بیماری‌های زنده‌ای گوارشی از طریق غذا و آب آلوده به مدفع انتقال می‌یابند. دفاع‌های سیستم گوارش عبارتند از: ۱- شیره اسیدی معده ۲- لایه مخاطی متراکم ۳- آنزیم‌های پانکراس و نمک‌های صفراوی ۴- ایمونوگلوبین A. این دفاع‌ها در اثر کاهش اسید معده، آنتی بیوتیک‌هایی که فلور نرمال روده را از بین می‌برند و توقف حرکات پرستالتیک و انسداد مکانیکی تضعیف می‌شود. ویروس‌های بدون پوشش مثل هپاتیت A، روتاویروس، رتوویروس و نروک نسبت به اسید معده مقاومند. روتاویروس مستقیماً سبب تخریب اپی‌تلیوم روده می‌شود اما رتوویروس از میان سلول‌های مخاطی عبور کرده و وارد خون می‌شوند.

مکانیسم‌های بیماری‌زایی باکتری‌های انتروپاتیک: ۱- برخی مثل استافیلوکوک با تولید انتروتوکسین موجب مسمومیت غذایی می‌شوند. ۲- ویبریو و اشیریشیاکولی در مخاط تکثیر یافته‌اند و توکسین آنها موجب بروز اسهال آبکی با حجم زیاد می‌شود.

۳- شیگلا، سالمونلا و کمپیلوباکتر موجب بروز زخم، التهاب و خونریزی در لامینا پروپریای مخاط می‌شوند که معاقبا سبب ایجاد اسهال خونی می‌شوند. ۴- سالمونلا تایفی با عبور از محل پلاک‌های پی‌یر منجر به عفونت سیستمیک می‌شود.

فرو رفتن سوزن باعث انتقال HBV، HIV و HCV می‌شود. گزیدگی به وسیله کک، کنه، پشه، مایت، شپش موجب انتقال آریوویروس‌ها، ریکتزیاها، باکتری‌ها، تک‌یاخته‌ها و کرم‌ها (فیلاریازیس) می‌شوند. گاز گرفتگی به وسیله حیوانات باعث هاری و عفونت با باکتری‌های بی‌هوازی می‌شود.

مجرای ادراری - تناسلی

مجرای ادراری در حالت طبیعی استریل است. زنان بیش از ده برابر مردان عفونت ادراری دارند (به علت کوتاه‌تر بودن پیشابراه). وقتی عفونت ادراری از مثانه به کلیه گسترش می‌یابد باعث پیلونفریت^۱ حاد و مزمن می‌شود. اکثر عفونت‌های ادراری حاد به وسیله تعداد کمی از سوش‌های اشیریشیاکولی (هموراژیک) که تازک‌های چسبنده دارند ایجاد می‌شوند در حالی که عفونت‌های مزمن به وسیله پروتئوس، سودوموناس، کلیسیلا و انتروکوک ایجاد می‌شوند که مقاومت دارویی دارند.

مجرای تنفسی

میکروب‌های بزرگ در پوشش موکوسی-مژکی که بینی و مجرای تنفسی فوقانی را مفروش می‌سازد به دام می‌افتد و آنها در موکوس مترشح از سلول‌های جامی شکل^۲ به دام افتاده و سپس به وسیله کنش مژکی به ته گلو حمل شده و بلعیده یا خارج می‌شوند. کوچکترین میکروارگانیسم‌ها به وسیله ماکروفاژهای ریه فاگوسیته می‌شوند.

میکروب‌ها به وسیله هم‌گلوتینین‌ها به کربوهیدرات‌های اپی‌تلیوم می‌چسبند و از دفاع فرار می‌کنند. نورآمینیداز ویروسی با پایین آوردن ویسکوزیته موکوس مورد استفاده ویروس آنفلوانزا و اوریون قرار می‌گیرد. هموفیلوس آنفلوانزا حرکت مژک‌ها را مهار می‌کند. مایکوباکتریوم توبرکلوزیس

1 - Pyelonephritis

2 - Goblet cell

فصل ۹

بیماری‌های عفونی

می‌شود اما باعث آسیب به نورون‌های حرکتی می‌شود. سیستم‌ها از طریق پوست وارد شده اما در رگ‌های مزانتیر جایگیری می‌کند و منجر به آسیب کبد و روده می‌شود. عفونت‌های باکتریایی جفت یا جنین باعث زایمان زودرس و مرده‌زایی می‌شوند اما عفونت‌های ویروس بر حسب زمان وقوع عفونت باعث سوء تکامل جنین می‌شوند. عفونت سرخچه در سه ماهه نخست بارداری باعث بیماری قلبی مادرزادی، عقب ماندگی ذهنی، کاتاراکت و ناشنوایی می‌شود اما در ۳ ماهه سوم تقریباً بی‌خطر است. تریپونما پالیدوم تنها در اواخر سه ماهه دوم بارداری منجر به سیفلیس و ضایعات متعدد استخوانی در جنین می‌شود. جنین تنها می‌تواند از آنتی‌بادی مادر بهره‌مند باشد پس در مورد بیماری‌هایی که برای از بین رفتن نیازمند ایمنی سلولی هستند بسیار آسیب‌پذیر است.

رها شدن میکروب‌ها از بدن

مکانیسم‌های رهایی میکروب‌ها از بدن مسئول انتشار بیماری بین افراد هستند و شامل ریخته شدن پوست، سرفه، عطسه، ادرار کردن و اجابت مزاج هستند. آب و غذای آلوده به مدفوع مسئول همه‌گیری‌های فراوانی هستند. بسیاری از عوامل از طریق تماس مخاطی و آمیزشی منتقل می‌شوند.

چگونگی بیماری‌زایی عوامل عفونت‌زا

- ۱- عوامل عفونت‌زا مستقیماً باعث مرگ سلول‌ها می‌شوند.
- ۲- آنها می‌توانند اندوتوکسین‌ها یا اگزوتوکسین‌هایی آزاد کنند که یاخته‌ها را از دور کشته، اجزای بافتی را تجزیه کرده و به رگ‌ها آسیب رسانده و باعث ایسکمی می‌شوند.
- ۳- آنها می‌توانند پاسخ‌های ایمنی را در میزبان القا کنند.

برفک دهان و ازوفازیت غشایی ناشی از کاندیدا اغلب در افراد با نقص ایمنی دیده شده است. کیست‌های تک‌یاخته‌ها در روده تبدیل به تروفوزوئیت می‌شود و از طریق لکته‌ها به قندهای اپی تلیوم می‌چسبند. کریپتوسپوریدیوم وارد انتروسیت‌ها می‌شود. انتاموبیا با رها سازی پروتئینی موجب سیتولیز می‌شود. کرم‌ها اگر تعدادشان زیاد باشد و یا در محل نامناسب قرار گیرند اغلب منجر به بیماری می‌شوند. کرم‌های قلابدار به علت مصرف مزمن خون موجب فقر آهن می‌شوند و دیفیلبوتریوم لایتم با دریافت ویتامین B12 منجر به آنمی پرنیشیوز می‌شود.

گسترش میکروب‌ها در بدن

میکروب‌ها در امتداد سطوح مرطوب به سرعت گسترش یافته و روی سطح خشک به آهستگی گسترش می‌یابد. راه‌های گسترش میکروبی در ابتدا از صفحات بافتی با کمترین مقاومت و آناتومی لنفاوی و رگی موضعی پیروی می‌کنند.

ارگانیسم در خون به طرق مختلف حمل می‌شود. ویروس هپاتیت B و پولیوویروس، اغلب باکتری‌ها، قارچ‌ها، برخی تک‌یاخته‌ها و کرم‌ها به صورت آزاد در پلاسما حمل می‌شوند. هرپس ویروس، ویروس ایدز و سیتومگالوویروس و مایکوپلازما و لیشمانیا و توکسوپلاسما به وسیله لوکوسیت‌ها حمل می‌شوند. ویروس تب کله‌رادو، پلاسمودیم‌ها و بابزیا به وسیله گلبول قرمز حمل می‌شوند. انتشار خونی منجر به بروز علائم عمومی مثل تب می‌شود. کانون‌های عفونی انتشار یافته توسط خون، کانون‌های ثانویه نامیده می‌شوند. گاهی تظاهرات بیماری در محلی غیر از محل ورود میکروب دیده می‌شود. مثلاً ویروس آبله مرغان از طریق تنفس وارد می‌شود اما باعث بروز بشورات جلدی می‌شود. پولیوویروس از روده جذب

GBS پاتولوژی

سازوکار صدمات ویروسی

تروپیسیم ویروسی مدیون دو چیز است:

۱- لیگاند‌های خاصی در سطح ویروس که رسپتورهای مخصوصی دارند و ۲- توانایی ویروس‌ها برای تکثیر در بعضی از سلول‌های میزبان. ویروس برای از بین بردن سلول‌ها چند مکانیسم دارد.

- ممانعت از ساخت DNA، RNA و پروتئین در سلول میزبان (مثل پولیوویروس)
- آسیب به غشای سلول و ادغام سلول‌ها در هم (مثل HIV، سرخک و هرپس)
- تکثیر در سلول و لیز آن (مثل پولیوویروس و تب زرد)
- القای پاسخ ایمنی علیه ویروس (مثل هپاتیت B)
- صدمه و آسیب به سلول‌های ایمنی (مثل HIV)
- کشتن یک سری سلول به طور مستقیم و از بین رفتن سلول‌های وابسته به آن سلول‌ها (مثل آتروفی عضله پس از مرگ نورون‌های حرکتی به دنبال آلوده شدن به پولیو ویروس)
- ایجاد ترانس فرماسیون در سلول و پیش روی به سمت نئوپلازی (مثل EBV)

سازوکار صدمات باکتریال

برخی ژن‌ها فقط در باکتری‌های بیماری‌زا یافت می‌شوند. این ژن‌ها در محل‌های خاصی در ژنوم قرار دارند و سموم و آدهزین‌های باکتری را کد می‌کنند. آدهزین‌ها؛ مولکول‌های سطحی هستند که باکتری را به سلول و ویژه‌ای در میزبان متصل می‌کنند و تعیین‌کننده تروپیسیم باکتری هستند. مثال: اسید لیپوتایکوئیک و پروتئین M در استرپتوکوک، پیلی گونوکوک، پروتئین S اشریشیاکولی که با اتصال به اسید سیالیک موجب مننژیت می‌شود. پروتئین P همین باکتری با

اتصال به گالاکتوز منجر به پیلونفریت می‌شود و پروتئین I با اتصال به مانوز عفونت مجاری ادرار را سبب می‌شود.

فاکتورهای چسبندگی Coli.E:

- S ← اتصال به اسید سیالیک ← ایجاد مننژیت
- I ← اتصال به مانوز ← ایجاد عفونت ادراری
- P ← اتصال به گالاکتوز ← ایجاد پیلونفریت

نکته

- شیگلا سلول‌های پوششی، مایکوباکتریوم‌ها سلول‌های ماکروفاژ و سالمونلا تایفی و لیستریا هر دو نوع سلول را آلوده می‌کنند.

اندوتوکسین: همان لیپوپلی ساکارید است. آنتی ژن O در افتراق باکتری‌ها کاربرد دارد. لیپید A مسئول اثرات اندوتوکسین یعنی تب، میتوز در لنفوسیت‌های B و فعال کردن ماکروفاژهاست.

اگزوتوکسین‌ها: قطعه B در سم کورینه باکتریوم و ویرین و اشریشیاکولی مسئول اتصال اگزوتوکسین به سلول میزبان است. قطعه A در سم دیفتری با غیر فعال کردن EF2 مانع سنتز پروتئین می‌شود اما در مورد ویرین و اشریشیا آدنیلات سیکلاز را به شدت فعال می‌کند و منجر به اسهال آبکی می‌شود. توکسین باکتری کلستریدیم پرفرنژنس نوعی لسیتیناز است که سلول‌های خونی و اندوتلیالی را تخریب می‌کند. تتانوسپاسمین باکتری مولد کزاز مانع رهاسازی اسید-گاما-آمینوبوتیریک در سیناپس می‌شود. در حالی که سم کلستریدیم بوتولینوم مانع رها سازی استیل کولین در پیوستگاه عصب-عضله می‌شود که به ترتیب سبب ایجاد انقباضات اسپاسمی در عضله و ایجاد فلج عضلانی می‌کنند.

فصل ۹

بیماری‌های عفونی

نکته:

روش‌های تشخیصی عوامل عفونت‌زا

رنگ‌آمیزی گرم	اغلب باکتری‌ها
رنگ‌آمیزی اسیدفست	مایکوباکتریوم، نوکاردیا
رنگ‌آمیزی نقره	قارچ‌ها، لژیونلا، پنوموسیستیس
اسید-شیف دوره‌ای	قارچ‌ها، آمیب‌ها
موسیکارمین	کریپتوکوک
گیمسا	کمپیلوباکتر، لیشمانیا، مالاریا، انگل
پروپ‌های آنتی‌بادی	ویروس‌ها، ریکتزیا
کشت	همه دسته‌ها
پروپ‌های DNA	ویروس، باکتری، پروتوزوئ

طیف پاسخ‌های التهابی به عفونت

- ۱- **آماس چرکی:** مشخصه آن افزایش نفوذ پذیری رگ‌ها و ارتشاح لوکوسیت‌ها به خصوص نوتروفیل است و منجر به تشکیل آبسه می‌شود. پنوموکوک، استافیلوکوک و کلبسیلا منجر به آماس چرکی می‌شوند.
- ۲- **آماس سیتوپاتیک - سیتوپرولیفراتیو:** معمولاً به وسیله ویروس‌ها ایجاد می‌شوند. این ضایعات با نکروز سلولی یا پرولیفراسیون سلولی مشخص می‌شوند و معمولاً سلول‌های آماسی کمی دارند. این آماس ممکن است منجر به تشکیل انکلوژیون (آدنوویروس) یا ادغام سلول‌ها و ایجاد سلول‌های چند هسته‌ای به نام پلی کاریون (سرخک)، یا جدا شدن سلول‌های میزبان و ایجاد تاول و یا تکثیر شدید سلول‌های پوششی می‌شود (پاپیلوما).
- ۳- **آماس تک هسته‌ای:** اغلب در عفونت مزمن دیده شده است اما ثانویه به عفونت ویروسی، کرمی، اسپیروکتی و باکتریال و انگل‌های داخل سلولی به صورت حاد رخ می‌دهد. در سیفلیس سلول تک هسته‌ای پلاسما

گریز از ایمنی به وسیله میکروب‌ها

- ۱- غیر قابل دسترس ماندن؛
 - ۲- تخریب آنتی‌بادی، زنده ماندن در سلول بیگانه خوار؛
 - ۳- تغییر دادن آنتی‌ژن‌ها و ۴- ایجاد سرکوب اختصاصی یا غیر اختصاصی ایمنی.
- میکروب‌های روده و کیسه صفرا در مواجهه با دفاع میزبان قرار نمی‌گیرند. کپسول کربوهیدراتی بر سطح میکروب‌های عامل پنومونی و مننژیت مانع از فاگوسیتوز عامل مربوطه می‌شوند. سودوموناس با سم ویژه‌ای نوتروفیل‌ها را از بین می‌برد. استافیلوکوک با پروتئین A به بخش IgG آنتی‌بادی متصل می‌شود. برخی عوامل دائماً آنتی‌ژن‌های خود را تغییر می‌دهند (مثل بورلیا کورتیس و تریپانوزوم).

روش‌های تشخیص: رنگ‌آمیزی نمونه به روش هماتوکسیلین وائوزین برای تشخیص اجسام انکلوژیونی سیتومگالوویروس و هرپس، برخی باکتری‌ها، کاندیدا، موکور و تک‌یاخته‌ها و همه کرم‌ها کاربرد دارد. ارگاناسم‌ها معمولاً در لبه پیشروی کننده یک ضایعه بهتر مشاهده می‌شوند. برای تعیین کردن گونه و حساسیت دارویی و ویرولانسی باید عامل را کشت داد.

واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز^۱ جهت شناسایی مایکوباکتریوم‌ها، سیتومگالوویروس، هپاتیت B و C کاربرد دارد.

البته برای تشخیص عامل، همبستگی آن با ضایعات ایجاد شده و علائم و نشانه‌های تولید شده بسیار حائز اهمیت است. سایر روش‌های تشخیصی عبارتند از: رنگ‌آمیزی گرم (برای باکتری‌ها)، اسید فست (مایکوباکتریوم و نوکاردیا)، نقره (قارچ‌ها، لژیونلا و پنوموسیستیس)، پرئودیک اسید-شیف (قارچ‌ها و آمیب‌ها)، موسیکارمین (کریپتوکوک)، گیمسا (کمپیلوباکتر، لیشمانیا، مالاریا، پروپ‌های آنتی‌بادی (ویروس‌ها، ریکتزیا)، کشت (همه رده‌ها)، پروپ‌های DNA (ویروس‌ها، باکتری‌ها و تک‌یاخته‌ها).

1 - Polymerase Chain Reaction (PCR)

GBS پاتولوژی

عفونت در میزبان دچار نقص

سیستم ایمنی

عفونت‌های فرصت‌طلب در افراد دچار نقص ایمنی بسته به مکانیسم‌های ایمنی که عملکرد خود را از دست داده‌اند، درگیر می‌شوند. نقص در تولید آنتی‌بادی و نوتروفیل‌ها بیمار را مستعد عفونت‌های باکتریال خارج سلول و قارچی می‌کند و نقص ایمنی سلولی منجر به عفونت با ویروس‌ها و باکتری‌های داخل سلولی می‌شود.

بیماران مبتلا به سیستمیک فیبروزیس دچار عفونت تنفسی با بورخولدریا سپاسیا می‌شوند. سوختگی بیمار را مستعد عفونت با سودمونس آیروژینوزا می‌کند. فقدان طحال منجر به ابتلا به عفونت با باکتری‌های کپسول دار می‌شود. وجود اشکال ژنتیکی در IL-17 متقارن با مشکلات کاندیداز پوستی - مخاطی مزمن است.

سل است. در هپاتیت B و بیماری لایم سلول لنفوسیت است و در سل و هیستوپلاسموزیس سلول ماکروفاژ است و گرانولوم ایجاد می‌شود.

۴ - آماس نکروزان: مرگ سلول‌ها ویژگی غالب آن است. برخی عفونت‌های ویروسی (هپاتیت B) و باکتری‌های سم‌زا (کلستریدیوم پرفرنجیس) و سیتولیز تماسی از علل ایجاد آماس نکروزان هستند.

۵ - آماس مزمن و ایجاد اسکار: آماس مزمن می‌تواند منجر به التیام کامل یا ایجاد جوشگاه شود. برای برخی عوامل نسبتاً غیر فعال ایجاد اسکار وسیع عامل عمده اختلال عملکرد است. مثل پرکاری دیت در سل و فیبروز کبد به وسیله تخم شیسستوزوما.

ارگانیسم‌های بیماری‌زا:

انگل‌ها: انگل‌های خارجی ← بندبایان (حشرات، عنکبوتیان و ...)

کرم‌ها: سستودها ← دیفیلبوتریوم لاتوم، تنیا ساژیناتا، اکینوкок و ...

ترماتودها ← شیسستوزوما، فاسیولا، پاراگونیموس و ...

نماتودها ← انکیلوستوم، استرانژیلوئیدس، آسکاریس، انتروبیوس، لوالوا و ...

تک‌یاخته‌ها: آمیب‌ها ← انتاموبا هیستولیتیکا و ...

تاژک‌داران ← ژیا ردیا، تریکوموناس، تریپانوزوم و ...

مژک‌داران ← بالانتیدیوم کولی و ...

آبی کمپلکس‌ها ← ایزوسپورا، کریتوسپوریديوم و ...

قارچ‌ها ← هیستوپلاسما کپسولاتوم، کاندیدا آبینکس و ...

باکتری‌ها: هوازی ← مایکوباکتریوم، سودوموناس، بروسلا، بوردتلا و ...

بی‌هوازی ← کلستریدیوم، باسیلوس، انتروباکتریاسه و ...

ریکتریا، کلامیدیا، مایکوپلاسما

سایر عوامل:

عوامل ژنتیکی متحرک: باکتریوفاژ - پلاسמיד - ترانسپوزون

ویروس‌ها: RNA دار ← ارتومیکسوویروس، پارامیکسوویروس، رابدوویروس و ...

DNA دار ← هرپس ویروس، آدنوویروس، پاکس ویروس و ...

پریون

فصل ۹

بیماری‌های عفونی

پرسش‌های فصل ۹

ب) Anthrax

ج) Staph enterotoxin B

د) Typhus Fever

۶- کوچکترین موجود زنده شناخته شده با زندگی آزاد کدام است؟

الف) بورلیا

ب) کلامیدیا

ج) نایسریا

د) میکوپلازما

۷- در کدام یک از عفونت‌های زیر ارتشاح نوتروفیلی به همراه گرانولوم‌های ستاره‌ای شکل دیده می‌شود؟

الف) بیماری خراش گربه

ب) جذام

ج) سیفلیس

د) سل

۸- در بیوپسی ریه کودک ۸ ساله‌ای، ضایعات التهابی حاوی نوتروفیل و ماکروفاژ همراه با نکروز میعانی بدون تخریب دیواره آلوئولی مشاهده می‌گردد. محتمل‌ترین عامل پاتوژن کدامیک از موارد زیر است؟

الف) استاف اورئوس

ب) TB

ج) استرپتوکوک پنومونیه

د) میکوپلازما

۹- در pap smear خانم ۴۰ ساله، دیسپلازی شدید در سلول‌های پوششی گردن رحم (Cervix) دیده شد. احتمال آلودگی این سلول‌ها به کدام ویروس بیشتر است؟

الف) Epstein- Barr virus (EBV)

ب) Human papilloma virus (HPV)

ج) Hepatitis C virus (HCV)

د) Human immunodeficiency Virus (HIV)

۱۰- کدام ارگانیسم عفونی داخل سلول آندوتلیال تکثیر کرده و باعث واسکولیت هموراژیک می‌شود؟

الف) لیستریا

ب) میکوپلازما

ج) کلامیدیا

د) ریکتزیا

۱- در رنگ‌آمیزی گرم (Gram stain) روی نمونه Broncho Alveolar lavage باسیل‌های گرم منفی خارج و داخلی سلولی مشاهده شده است. کدام یک زوج باکتری‌های زیر تواما محتمل‌تر است؟

الف) Klebsellia- Eschershia coli

ب) Borelia- Neiseria

ج) Serratia- Closteridium

د) Proteous- Bacilus

۲- پاسخ‌های سیتوپاتیک - سیتوپرولیفراتیو معمولاً به واسطه کدام دسته از میکروارگانیسم‌ها ایجاد می‌شود؟

الف) ویروس‌ها

ب) قارچ‌ها

ج) میکوباکتریوم‌ها

د) تک یاخته‌ها

۳- آلودگی به توسط عبور از راه پوست سالم، توسط کدام یک از عوامل بیماری‌زای زیر کمتر دیده می‌شود؟

الف) Pseudomonas Aeruginosa

ب) Human Papilloma Virus

ج) Staphylococcus Aureus

د) Treponema Pallidum

۴- برای تشخیص کدامیک از ارگانیسم‌های زیر در بافت‌های بدن از رنگ‌آمیزی موسیکارمین استفاده می‌شود؟

الف) آمیب

ب) لیشرمانیا

ج) کریپتوکوکوس

د) پنوموسیستیس

۵- کدامیک از میکروارگانیسم‌های زیر بالاترین ریسک در انتقال و انتشار میکروب از یک شخص به شخص دیگر داشته، مرگ و میر بالایی دارد و به عنوان بیوتوروریسم گروه A در نظر گرفته می‌شود؟

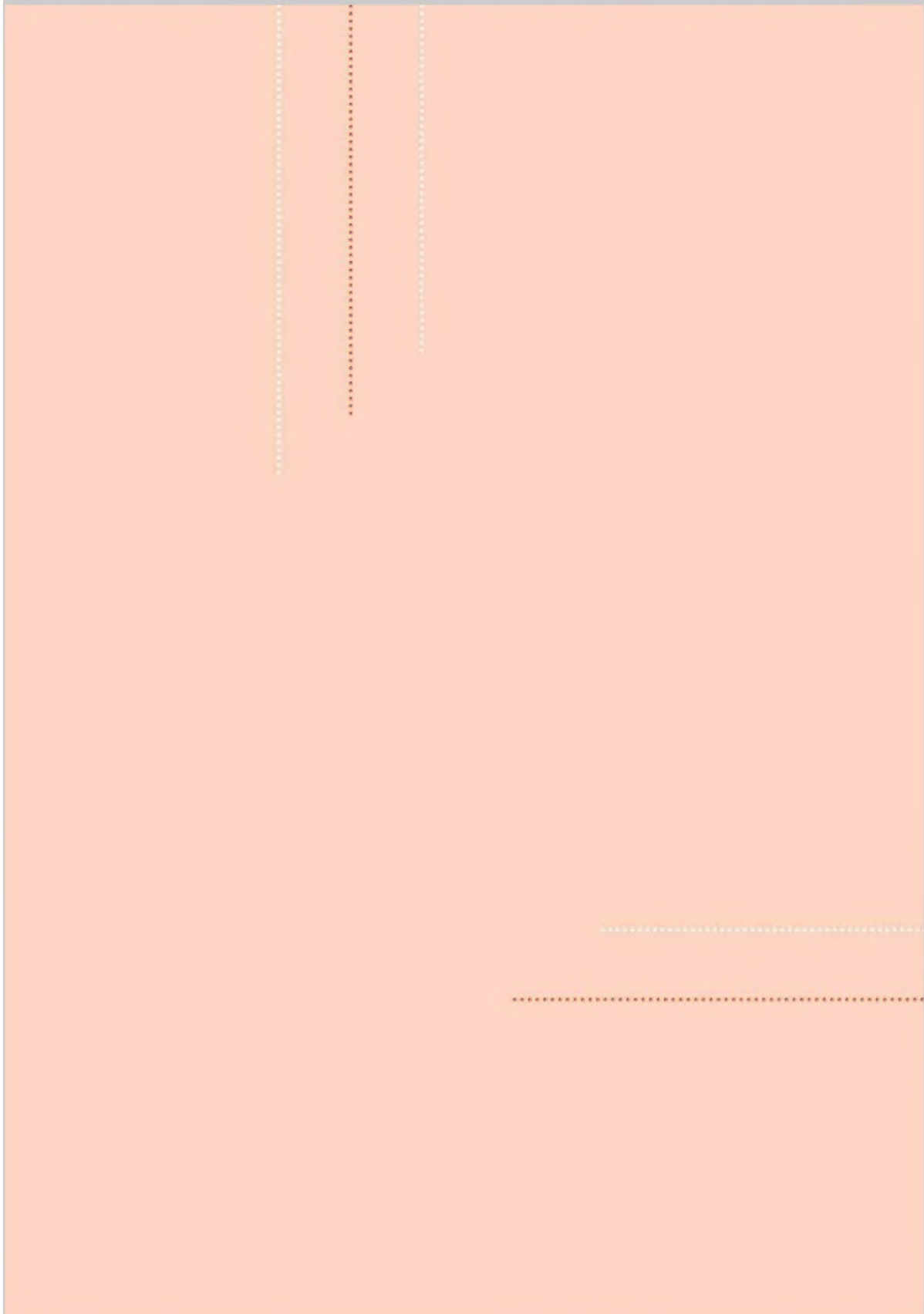
الف) Brucella

GBS پاتولوژی

پاسخنامه فصل ۹

سؤال	گزینه	سؤال	گزینه
۱	ج	۷	الف
۲	الف	۸	ج
۳	الف	۹	ب
۴	ج	۱۰	د
۵	ب	۱۱	ب
۶	د		

۱۱- کدام باکتری با تولید پروتئین ایجاد کننده حفره و آنزیم‌هایی که توانایی تخریب غشاء فاگوزوم را دارند منجر به فرار باکتری از فاگوزوم به درون سیتوپلاسم می‌شود؟
 الف) مایکوباکتریوم توبوکلوزیس
 ب) لیستریا منوسیتوزن
 ج) شیگلا دیسانتری
 د) E-coli آنتروهموراژیک



Gist of Basic Sciences

Robbins Basic Pathology

Compiled by:

Mohammadreza Rahnama

Medical Student Of Tehran University Of Medical Sciences

Director of Editor:

Seyyed Mohammad Piri

BSc, MD, MPH